

**DIE TERATOGENE WIRKUNG VON THIOPENTAL
AN DER RATTE**

Georg O. WALTER

1973

Aus der Anaesthesie-Abteilung der Chirurgischen Poliklinik
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Direktor der Chirurgischen Poliklinik
Prof. Dr. med. F. Holle

DIE TERATOGENE WIRKUNG VON THIOPENTAL AN DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesam-
ten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizi-
nischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Uni-
versität zu München

vorgelegt von
Georg O. Walter
aus
Lauingen
1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1973



Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
III. Ergebnisse	6
1. Einfluß auf das Gewicht der Muttertiere	6
2. Einfluß auf das Gewicht der Feten	6
3. Resorptionen	8
4. Skelettanomalie	9
a) Wirbelanomalien	10
b) Rippenanomalien	12
5. Gesamtanomalien	17
6. Graphische Darstellungen (Fig. 1-14)	20
IV. Diskussion	34
V. Zusammenfassung	42
 Anhang: Tabellen (statistische Auswertung)	 44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Die Wirkung von Medikamenten auf den Feten, die der Mutter während der Schwangerschaft zugeführt werden, ist kein neues Problem. Es ist seit Jahren bekannt, daß die Frucht von vielen Substanzen beeinflußt werden kann (1). Voraussetzung für die teratogene Wirkung einer Substanz ist eine ausreichende Dosis, die teratogene Dosis, und die Verabreichung in einem bestimmten Zeitraum während der kritischen Phase der Keimesentwicklung (2).

An der Frauenklinik in Malmö wurde 1963 mit einer prospektiven Untersuchung über Einflüsse von Pharmaka auf das Auftreten kindlicher Mißbildungen begonnen. Es scheint, als ob ein Zusammenhang auch zwischen dem Verbrauch von Barbituraten und dem Auftreten von Blutungen und Abort bestände (3). Außerdem berichtete ANDERSON (4), daß während der letzten dreißig Jahre viele Studien gezeigt haben, daß die meisten Anaesthetika sowie auch manche Narkotika und Beruhigungsmittel die normale Zellteilung beeinflussen.

Deshalb befaßten wir uns im Rahmen unserer tierexperimentellen Untersuchungen über die teratogene Wirkung der gebräuchlichsten Narkotika mit dem Thio-barbiturat THIOPENTAL, welches als kurzwirkendes

Narkotikum und zur Narkoseeinleitung verwendet wird. T.V.N.PERSAUD (5)(6), der die teratogene Wirkung von Natriumbarbital an der Maus nachgewiesen hat, führte auch Untersuchungen durch, um festzustellen, ob sich durch Einwirkung von THIOPENTAL auf Rattenembryonen irgendwelche Anhaltspunkte für eine Erzeugung von Mißbildungen oder für eine letale Wirkung ergäben. Er injizierte sechs weiblichen Ratten eines Inzuchtstammes am vierten Tag der Schwangerschaft 50 mg/kg bzw. 100 mg/kg THIOPENTAL intraperitoneal. Dabei konnte er keine spezifischen, durch das THIOPENTAL hervorgerufenen Mißbildungen oder sonstige Störungen der Embryogenese feststellen.

Wir bemühten uns, in einer größer angelegten Versuchsreihe mit zwei heterogenen Rattenstämmen die Ergebnisse PERSAUDS zu vervollständigen, indem wir den Effekt von therapeutischen Dosen THIOPENTAL auf den Rattenkeimling während einer kritischen Periode der Keimesentwicklung untersuchten. Die Versuche wurden mit 20 mg/kg und mit 40 mg/kg THIOPENTAL durchgeführt. Diese Studie befaßt sich mit den Ergebnissen der Behandlung mit 40 mg/kg THIOPENTAL.

II. Methodik

GOTTSCHESKI (7) empfiehlt, beim teratologischen Tierexperiment genetisch heterogenes Tiermaterial zu verwenden, da Inzuchtstämme nicht zu allgemein art- oder säugetierspezifischen Ergebnissen führen. Weiterhin gibt es in der Literatur Hinweise, daß verschiedene Genotypen bzw. Stämme einer Spezies in der experimentellen Teratologie eine unterschiedliche Empfindlichkeit für teratogene Reize aufweisen können (8)(9).

Deshalb verwendeten wir zu unseren Untersuchungen jungfräuliche Ratten des W i s t a r - Stammes und des S p r a g u e - D a w l e y - Stammes. Mit jedem Stamm führten wir unser Experiment nach derselben Weise durch.

Die Temperatur im Versuchsraum war konstant 23°C(10).

Zur Fütterung verwendeten wir Altromin-Schwangerschaftsdiät für Ratten. Wasser stand den Tieren ad libitum zur Verfügung. Wir untersuchten jeden Morgen die Käfige der tags zuvor frisch zusammengesetzten Rattenpärchen nach Vaginalplugs. Den Tag, an dem wir einen Vaginalpfropf gefunden hatten, bezeichneten wir für das jeweilige Muttertier als Tag Null der Schwangerschaft. Die Muttertiere wurden dann gewogen, mit Pikrinsäure (11) durchnumeriert und auf die einzelnen Versuchsgruppen verteilt.

Wir teilten die Ratten zur Durchführung unseres Experiments dabei in zehn Gruppen ein und injizierten der einen Hälfte THIOPENTAL, der anderen Hälfte physiologische NaCl-Lösung. Die Injektionen fanden je nach Gruppe zwischen dem 7. und 11. Tag der Schwangerschaft statt. Dabei kamen insgesamt 177 Muttertiere zur Verwendung. Die Injektionslösungen wurden täglich frisch zubereitet und zur Kontrolle des Schlaf-Wach-Rhythmus der einen Hälfte einer Gruppe mittags, der anderen abends injiziert. Die Technik der Injektion ist bei THER (12) beschrieben. Wir lösten je 2 g THIOPENTAL in 500 ml physiologischer NaCl-Lösung. Davon applizierten wir jeweils 1 ml pro 100 g Ratte intraperitoneal, was einer therapeutischen Dosis von 40 mg/kg THIOPENTAL entspricht. Nach der Injektion bekam ein jedes der behandelten Muttertiere für 24 Stunden einen Käfig, um vor allem bei den narkotisierten Tieren einer Hypoxie vorzubeugen, die entstehen kann, wenn sich die Tiere durch Übereinanderliegen die Atemwege verlegen. Eine letzte Kontrollgruppe, die bei den Sprague-Dawley-Ratten 25 Muttertiere und bei den Wistar-Ratten 50 Muttertiere enthielt, ließen wir unbehandelt, um die spontane Mißbildungsrate des jeweiligen Rattenstammes festzustellen. Um den Einfluß des Experiments auch auf die Mutter-

tiere in etwa kontrollieren zu können, wogen wir die Tiere am Tag der Injektion, am ersten, zweiten, dritten, vierten und sechsten Tag nach der Injektion (Tag I, II, III, IV, VI) sowie am Tag XX, dem 20. Tag p.c., an dem wir die Schnittentbindung vornahmen. Ebenso wurde der Gewichtsverlauf der Kontrollgruppe ermittelt. Am 20. Tag p.c. töteten wir die Muttertiere durch Nackenfraktur. Nach Eröffnung des Abdomens beurteilten wir den Uterus und zählten die abgestorbenen und resorbierten Früchte anhand der Implantationsstellen. Wir präparierten die lebenden Feten heraus, wogen sie und bereiteten sie anschließend nach der Methode von CRARY (13) für die Untersuchung unter dem Stereomikroskop auf.

Die statistische Auswertung der Gewichte und der beobachteten Anomalien erfolgte nach dem Student-T-Test (14).

III. Ergebnisse

Kurz nach der Thiopentalinjektion verloren die Muttertiere ihre Haltreflexe und legten sich auf die Seite. Sie schliefen ungefähr 60 Minuten.

Auch noch Stunden nach der Behandlung bewegten sich die Tiere unsicher und schienen müde zu sein.

1. Einfluß auf das Gewicht der Muttertiere

Um den Einfluß der Thiopentalinjektion auf das Gewicht der Muttertiere zu prüfen, wurden diese zusammen mit den Tieren der NaCl-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe gewogen. Es zeigte sich, daß sich die Gewichtskurve der NaCl-Gruppe nahezu mit der der Kontrollgruppe deckte, während die Gewichtskurve der Thiopentalgruppe dagegen an den ersten Tagen nach der Injektion (Tag I und II) deutlich abfiel. Der Gewichtsverlust konnte aber bei beiden Rattenstämmen spätestens bis zum Tag der Sectio aufgeholt werden (siehe Fig. 1, Fig. 2 und Tab. 1-6).

2. Einfluß auf das Gewicht der Feten

Nach der Sectio wurden alle Feten gewogen. Beim

W i s t a r - Stamm unterschieden sich die Feten-
gewichte der NaCl-Gruppe nicht signifikant von de-
nen der unbehandelten Kontrollgruppe. Nach Behand-
lung mit Thiopental am 7. Tag p.c. waren die Feten
mäßig signifikant ($2P < 0,05$) und nach Behandlung am
8. Tag p.c. hochsignifikant ($2P < 0,001$) leichter als
die Feten der entsprechenden NaCl-Gruppen. Da aber
dabei das durchschnittliche Fetengewicht nicht un-
ter 3 g betrug, kann man nach LORKE (15) nicht von
einem gehäuftem Auftreten von Kümmerformen mit re-
tardiertem Wachstum sprechen. Am 10. Tag p.c. er-
brachte die Thiopentalbehandlung sogar eine hoch-
signifikante ($2P < 0,001$) und am 11. Tag p.c. eine
mäßig signifikante Gewichtszunahme der Feten gegen-
über den entsprechenden NaCl-Gruppen. Die gefundenen
Werte lagen aber noch innerhalb des von LORKE (16)
mit $3,76 \pm 0,3$ g angegebenen Normalgewichts für den
Feten der Laboratoriumsratte. Das Körpergewicht der
Feten der Wistar-Ratte konnte somit durch die Thio-
pentalbehandlung weder im Sinn einer Gewichtszunah-
me über die Norm noch im Sinn eines retardierten
Wachstums eindeutig beeinflusst werden.

Ebenso verhielt es sich bei der S p r a g u e -
D a w l e y - Ratte (siehe Fig. 3, Fig. 4 und Tab.
7-12). Die beobachteten Gewichtsschwankungen der
Feten könnte man somit auf die biologische Varianz

und die Konstitution der einzelnen Muttertiere zurückführen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß nach BROCK (17) bei der fetalen Entwicklung der Ratten Verzögerungen von 0,5 bis 1,5 Tagen gegenüber der Normalentwicklung jederzeit auftreten können, was sich natürlich im Gewicht der Feten ausdrückt.

3. Resorptionen

Beim Herauspräparieren der Feten aus dem Uterus zählten wir gleichzeitig die resorbierten Keime, da nach GOTTSCHESKI (7) die Ursache des Absterbens bei allen in Resorption befindlichen Keimen auf Entwicklungsfehlleistungen zurückzuführen ist und damit jeder abgestorbene oder in Resorption begriffene Fet mißgebildet ist.

Bei den W i s t a r - Ratten fanden wir in der unbehandelten Kontrollgruppe im Mittelwert 4,65 % Resorptionen, die sich bei Behandlung mit physiologischer NaCl-Lösung auf 7,53 % hochsignifikant ($2P < 0,001$) steigern ließen, sich aber beim Zusatz von Thiopental zum NaCl mit 7,27 % nicht mehr signifikant erhöhten (Fig.5).

Beim S p r a g u e - D a w l e y - Stamm brachte die Auszählung der Resorptionen ein ähnliches Ergebnis. Auch hier führte die Injektion von physio-

logischer NaCl-Lösung zu einem vermehrten Auftreten von Resorptionen. Während wir nämlich in der unbehandelten Kontrollgruppe 3,76 % Resorptionen fanden, waren es in der NaCl-Gruppe schon 5,14 %, die sich aber auch hier durch Zusatz von Thiopental zum NaCl mit 4,61 % nicht signifikant veränderten (Fig.6). Die Erhöhung der Resorptionsrate nach der Thiopentalinjektion gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe kann also nicht dem Thiopental zugeschrieben werden, sondern scheint durch den Streß bedingt zu sein, den die Manipulationen am Muttertier während des Versuchs hervorgerufen haben. Die von Versuchstag zu Versuchstag sehr unterschiedliche Häufigkeit im Auftreten von Resorptionen (Fig. 12 und 13) steht anscheinend bei beiden Rattenstämmen wiederum mit der großen Streuung in Zusammenhang, mit der Tierexperimente behaftet sind und die in der großen Standardabweichung zum Ausdruck kommt (Tab. 13-24).

4. Skelettanomalien

Die 2584 lebenden Feten untersuchten wir nach ihrer Aufbereitung unter dem Stereomikroskop auf Skelettanomalien.

a) Wirbelanomalien

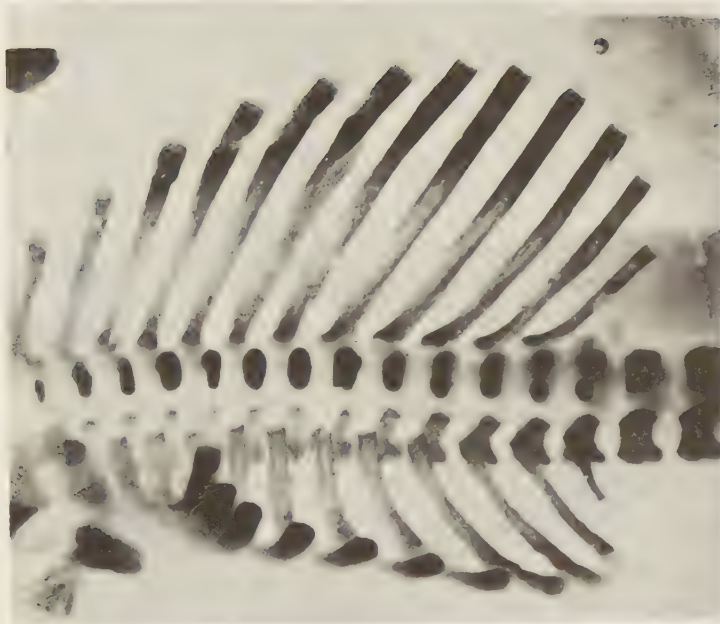
Außer einem Feten mit Mikrognathie, mehreren Feten, bei denen das os hyoideum nicht vollständig ausgebildet war, und einem Feten, dessen rechte vordere Extremität samt scapula unterentwickelt war, fanden wir bei den 538 Sprague-Dawley-Feten der Thiopentalgruppe im Mittelwert 4,65 % Wirbelanomalien. Damit lagen die Wirbelanomalien der Thiopentalgruppe hochsignifikant ($2P < 0,001$) über denen der NaCl-Gruppe, die bei 443 Feten im Mittelwert nur 1,8 % Wirbelanomalien zeigte. Bei den 307 Feten der unbehandelten Kontrollgruppe stellten wir keine Wirbelanomalien fest (Fig. 6). Die meisten Wirbelanomalien fanden wir mit einer Häufigkeit von über 9 % bei den Feten, die am 7. Tag p.c. mittags und am 9. Tag p.c. abends mit Thiopental behandelt worden waren (Tab. 25-30). Die Anfälligkeit der Sprague-Dawley-Ratte für derartige Wirbelanomalien am 9. Tag p.c. haben BASFORD und FINK (18) in noch größerem Ausmaß nachgewiesen. Wirbelanomalien konnten aber in unserem Versuch nur beim Sprague-Dawley-Stamm in nennenswerter Anzahl festgestellt werden, während bei den Wistar-Ratten praktisch keine Wirbelanomalien auftraten. Bei den anscheinend durch das Thiopental im unteren

Brustwirbel- und oberen Lendenwirbelbereich hervorgerufenen Wirbelanomalien konnten zwei deutlich voneinander getrennte Ossifikationszentren mit Spaltbildung der Wirbelkörper beobachtet werden (Abb. 2 und 3).

Obwohl die NaCl-Gruppe hochsignifikant weniger Wirbelanomalien aufwies, darf nicht übersehen werden, daß durch Behandlung mit 0,9%-iger NaCl-Lösung am 11. Tag p.c. mit 6,7 % Wirbelanomalien ein relativ hoher Wert gefunden wurde (Fig. 7). Diese hohe Empfindlichkeit am 11./12. Tag p.c. ist zwar nicht weiter verwunderlich, da hier die embryonale Entwicklungsphase mit einer intensiven Metamorphose und einer wesentlichen metabolischen Umstellung des Keimes beginnt (19), doch kann man dieses Ereignis, da es allein in der NaCl-Gruppe auftrat, nur mit der großen Streubreite des Tierexperiments erklären. Wir billigten deshalb hauptsächlich Aussagekraft nur dem Mittelwert über die während einer gesamten Behandlungsperiode hin auftretenden Anomalien zu. Häuften sich aber die Anomalien an einem einzelnen Behandlungstag, gab dies uns dann um so mehr Anlaß zu besonderer Beachtung, wenn sich auch an den nächstliegenden Behandlungsterminen eine Tendenz für die Anfälligkeit des Keimes zu diesem Zeitpunkt heraus schälte, was zum Beispiel bei den Rippenanomalien der Fall war.

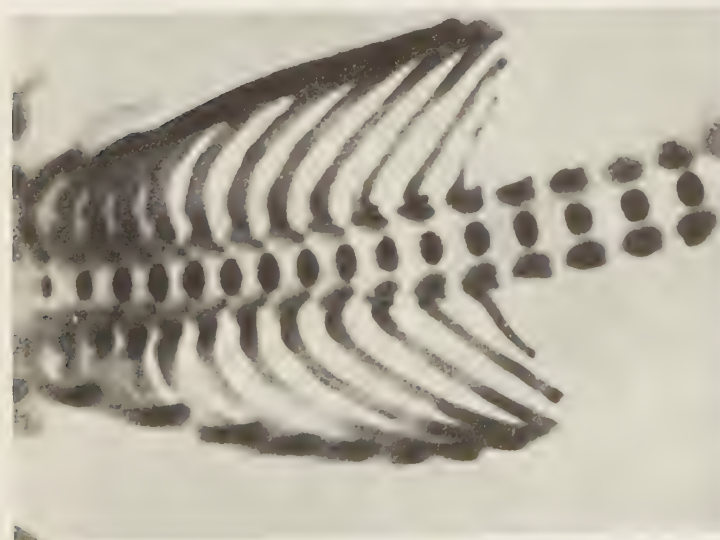
b) Rippenanomalien

Anomalien der Rippen wurden bei beiden Stämmen in sehr hoher Anzahl gefunden. Meistens sahen wir dabei überzählige Rippen am ersten Lendenwirbel. Solche Lumbalrippen traten einseitig oder paarweise mehr oder weniger voll ausgebildet auf (Abb. 2,3). Oft stellten wir auch stark S-förmig deformierte Rippen mit recht unregelmäßiger Ossifikation und Anfärbbarkeit mit Alizarinrot S fest (Abb. 4).



Wirbelanomalie mit Spaltbildung der Wirbelkörper bei TH XIII und LWM I. Zusätzlich Lumbalrippe bei LWM I

Abb. 2



Fot. eines unbehandelten Kontrolltieres. Alle Wirbelkörper sind normal ausgebildet. Am LWM I befindet sich keine zusätzliche Rippe

Abb. 1

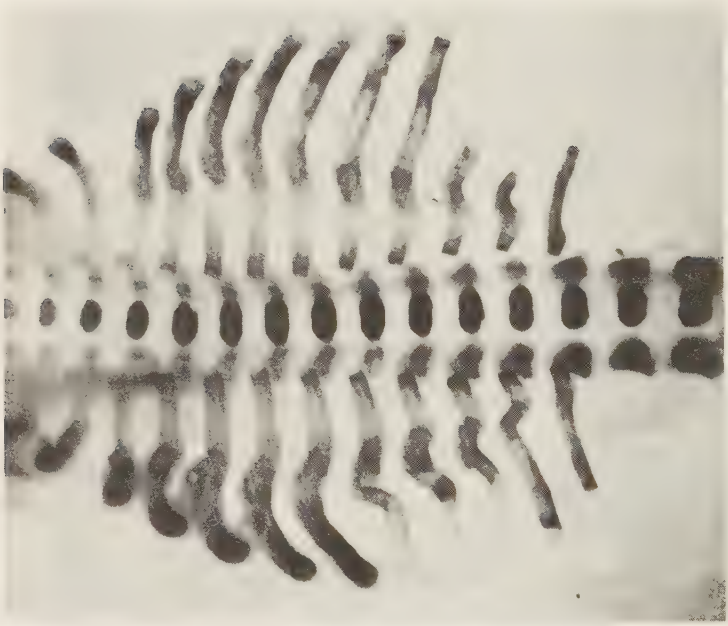


Abb. 4 Rippenanomalie. Stark S-förmig deformierte Rippen mit unregelmäßiger Ossifikation



Abb. 3 Lumbalrippe bei LW I. Fusion der 6. und 7. Rippe. Leichte Skoliosebildung durch asymmetrische Anlage von TH VI und TH VII. Retardierungsscheinungen im unteren Brustwirbelbereich in Form hantelförmiger Deformierungen der Wirbelkörper

Bei den Feten des W i s t a r - Stammes wies bezüglich der Rippenanomalien die unbehandelte Kontrollgruppe mit 492 Feten im Mittelwert eine spontane Mißbildungsrate von 21,41 % auf. Dieser hohe Wert zeigt einerseits möglicherweise die Auswirkungen des Stressses, der durch das häufige Greifen und Wiegen der Tiere gesetzt wurde, andererseits aber die Anfälligkeit unseres Wistarstammes für diese Form der Mißbildung. Damit bot sich uns die Rippenanomalie des Wistar-Feten als sehr feiner Indikator für eine teratogene Wirkung von Thiopental an. Die Feten der NaCl-Gruppe zeigten im Mittelwert mit 34,65 % Rippenanomalien eine hochsignifikante ($2P < 0,001$) Steigerung der Anomalienquote gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe. Der Zusatz von Thiopental aber zur NaCl-Lösung ließ die Anomalienquote hochsignifikant ($2P < 0,001$) auf den Wert von 61,67 % Rippenanomalien hinaufschnellen (Fig. 5).

Der relativ hohe Prozentsatz von Rippenanomalien in der NaCl-Gruppe ließ sich darauf zurückführen, daß die Injektion von physiologischer NaCl-Lösung allein am 7. und 8. Tag p.c. einen schweren teratogenen Reiz darstellte. Am 9., 10. und 11. Tag p.c. wirkte dagegen eine solche Injektion nicht mehr teratogen, da nicht mehr Rippenanomalien auftraten als in der unbehandelten Kontrollgruppe. Das Bild änderte sich aber

nach dem Zusatz von Thiopental zur NaCl-Lösung. Während nach Behandlung am 7. und 8. Tag p.c. in der Höhe der erzielten Anomalienquote kein Unterschied zu den NaCl-Gruppen bestand, steigerten sich die Rippenanomalien nach Thiopentalbehandlung am 9., 10. und 11. Tag p.c. gegenüber den entsprechenden NaCl-Gruppen hochsignifikant ($2P < 0,001$). Die Thiopentalbehandlung am 9., 10. und 11. Tag p.c. rief bei der Wistarratte Rippenanomalien in einer Höhe von 55 % (9. Tag), 52,7 % (10. Tag) bzw. 61,8 % (11. Tag) hervor (Fig. 8 und 9)(Tab. 31-36).

Ein ähnliches Ergebnis brachten die Versuche an der Sprague-Dawley-Ratte. Die Kontrollgruppe, die 307 Feten enthielt, wies bezüglich der Rippenanomalien im Mittelwert eine spontane Mißbildungsrate von 8,8 % auf. Die Behandlung mit der physiologischen NaCl-Lösung erhöhte diesen Wert in der NaCl-Gruppe, die 443 Feten enthielt, mäßig signifikant ($2P < 0,05$) nur auf 11,3 %. Durch Thiopentalbehandlung stieg dieser Wert aber in der Thiopentalgruppe, die 538 Feten umfaßte, hochsignifikant ($2P < 0,001$) auf 18,4 % (Fig. 6).

Auch beim Sprague-Dawley-Stamm stellte die NaCl-Injektion ebenso wie die Thiopentalinjektion einen re-

lativ starken teratogenen Reiz dar, doch war mit der Injektion der physiologischen NaCl-Lösung alleine vom 9,5. Tag p.c. bis zum 11,0. Tag p.c. wiederum keine teratogene Wirkung zu erzielen. Dies gelang aber wie bei der Wistarratte bei der Behandlung mit Thiopental. Die Zahl der Rippenanomalien lag nach der Thiopentalinjektion in der Zeit vom 9,5. Tag p.c. bis zum 11,0. Tag p.c. mit 17,9%, 20,9 %, 24,0 % bzw. 18,3 % hochsignifikant ($2P < 0,001$) über der Zahl der Rippenanomalien der NaCl-Gruppe, die sich in diesem Zeitraum nicht signifikant von der unbehandelten Kontrollgruppe unterschied (Fig. 10, 11)(Tab. 37-42).

5. Gesamtanomalien

Wurden Resorptionen, Wirbel- und Rippenanomalien zusammengezählt, ergab sich in der Kontrollgruppe des W i s t a r - Stammes eine Gesamtanomalienquote von 26,4 % , in der NaCl-Gruppe von 32,7 % und in der Thiopentalgruppe von 64,8 %.

Der Zusatz von Thiopental zur NaCl-Lösung steigerte also die Gesamtanomalien hochsignifikant ($2P < 0,001$) um das Doppelte (Fig. 5). Nach Behandlung am 9., 10. und 11. Tag p.c. trat die teratogene Wirkung des Thiopentals auf den Feten der Wistar-Ratte wiederum klar zutage (Fig. 12)(Tab. 43-48).

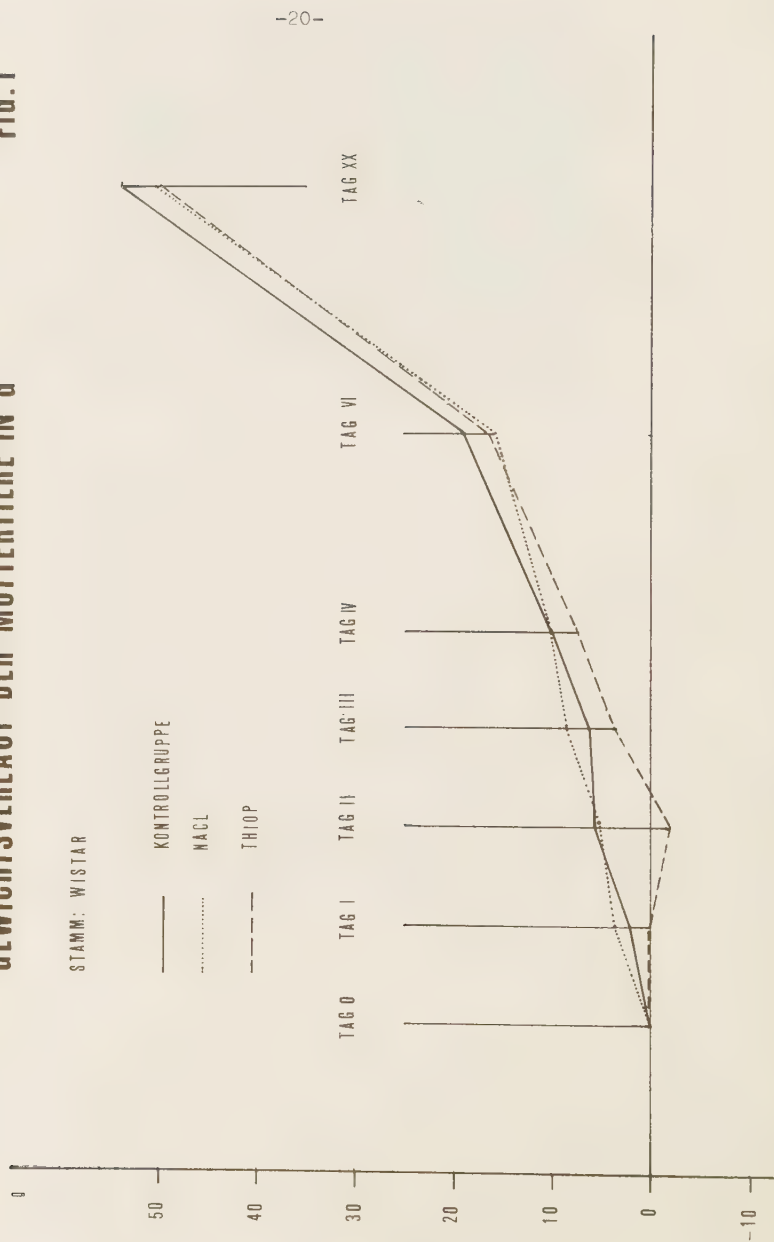
Ähnliches konnten wir bei der *Sprague - Dawley* - Ratte feststellen. Die Gesamtanomalienquote der Kontrollgruppe lag bei 12,2 %. Die Injektion der NaCl-Lösung steigerte die Gesamtanomalien auf 17,6 %. Wurde Thiopental zugesetzt, stiegen die Gesamtanomalien auf 26,6 % an (Fig. 6). Eine teratogene Wirkung von Thiopental auf den Feten der *Sprague-Dawley*-Ratte konnte nach Behandlung um den 10. Tag p.c. herum gezeigt werden (Fig. 13) (Tab. 49-54). Auch KREYBIG (20) berichtete von der besonderen Empfindlichkeit der Keime der Albinoratte am 10. Tag p.c.

Die eine Hälfte der Versuchsgruppen war, wie oben angegeben, mittags um 12 Uhr, die andere Hälfte abends um 20 Uhr behandelt worden. Wir versuchten damit festzustellen, ob die Empfindlichkeit für den teratogenen Reiz der Behandlung mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus der Tiere in Beziehung steht. RADILWEISS und STYBLOVÂ (21) hatten nämlich schon einen Einfluß von Thiopental auf die Schlafzyklen der *Sprague-Dawley*-Ratte nachgewiesen. SCHWIETZER (22) hatte auf die Beeinflussung tierexperimenteller Untersuchungsergebnisse durch artspezifische Schlaf-Wach-Rhythmen hingewiesen und hatte gezeigt, daß Ratten abends empfindlicher auf Röntgenstrahlen reagierten als morgens.

Wir konnten aber bei der Wistar-Ratte durch die Thiopentalbehandlung am Abend nicht signifikant mehr Gesamtanomalien erzeugen als durch dieselbe Behandlung am Mittag. Die NaCl-Behandlung erbrachte sogar am Abend mäßig signifikant ($2P < 0,05$) weniger Gesamtanomalien als am Mittag. Auch bei der Sprague-Dawley-Ratte ergab die Thiopental-Behandlung mittags und abends gleich viel Anomalien. Lediglich aus der NaCl-Behandlung resultierten abends hochsignifikant ($2P < 0,001$) mehr Anomalien als am Mittag (Fig. 14)(Tab. 55-58).

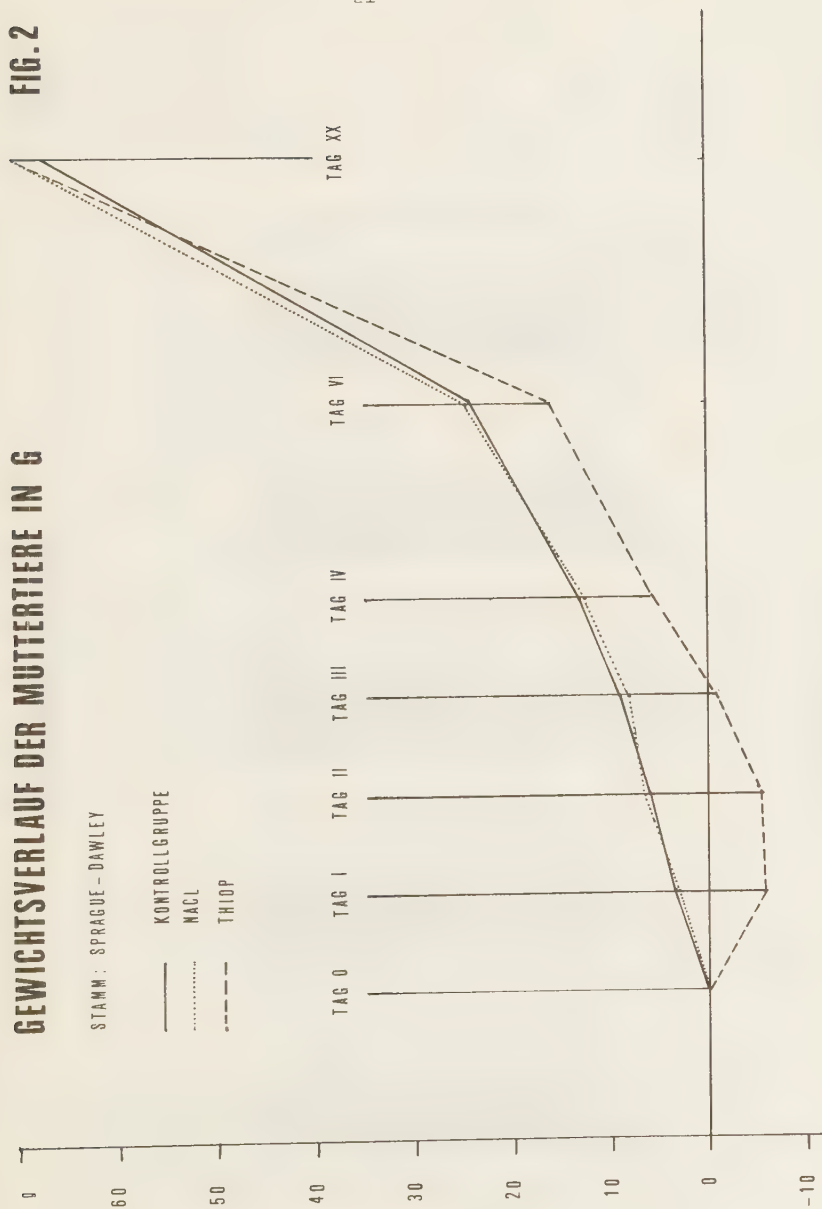
GEWICHTSVERLAUF DER MUTTERTIERE IN G

FIG. 1



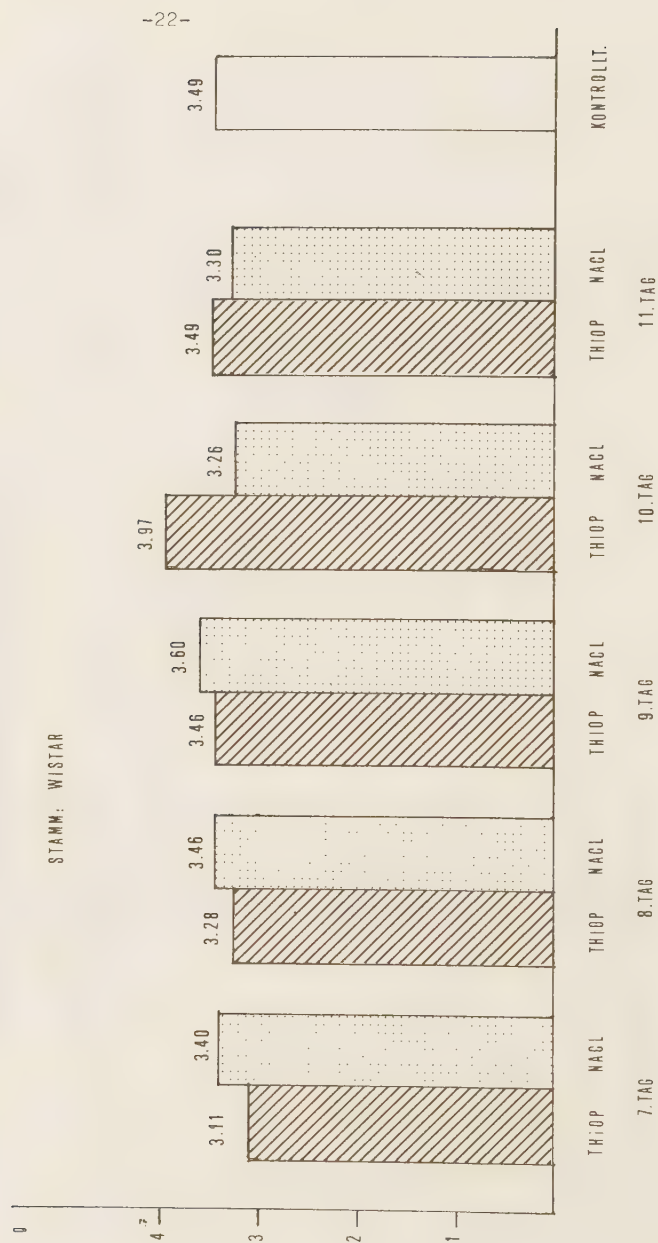
GEWICHTSVERLAUF DER MUTTERTIERE IN G

FIG. 2



FETENGEWICHTE IN G

FIG. 3



FETENGEWICHTE IN G

FIG. 4

STAMM: SPRAGUE-DAWLEY

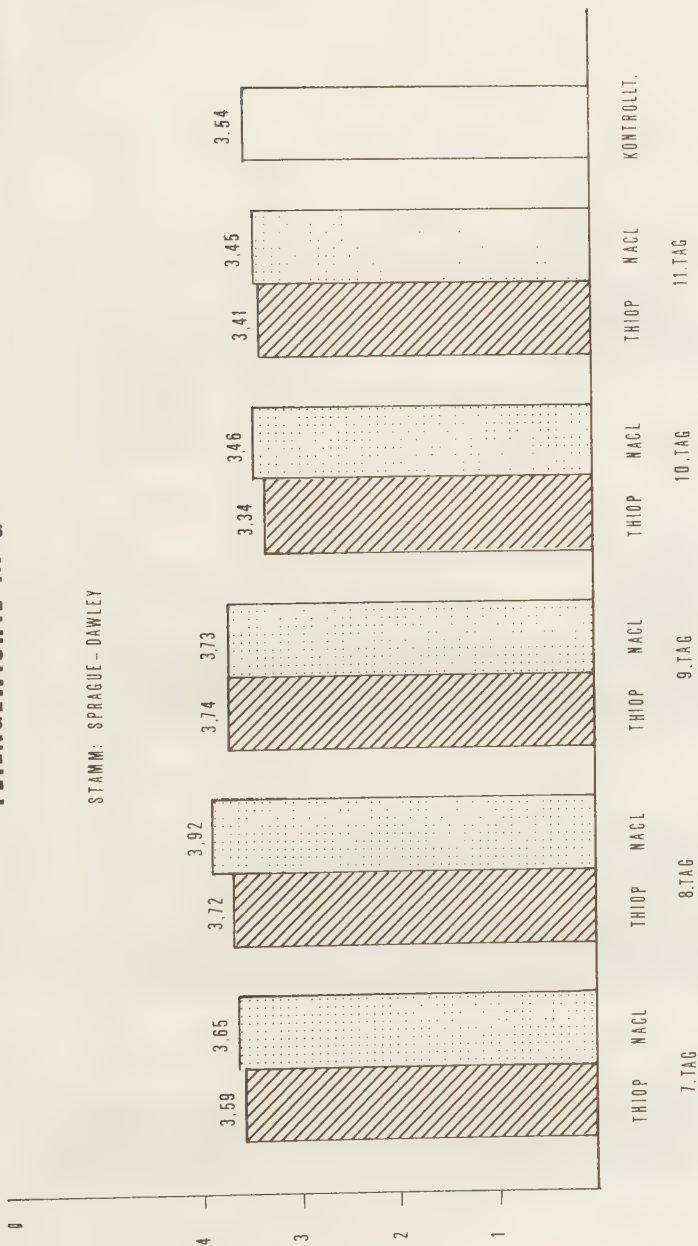


FIG. 5

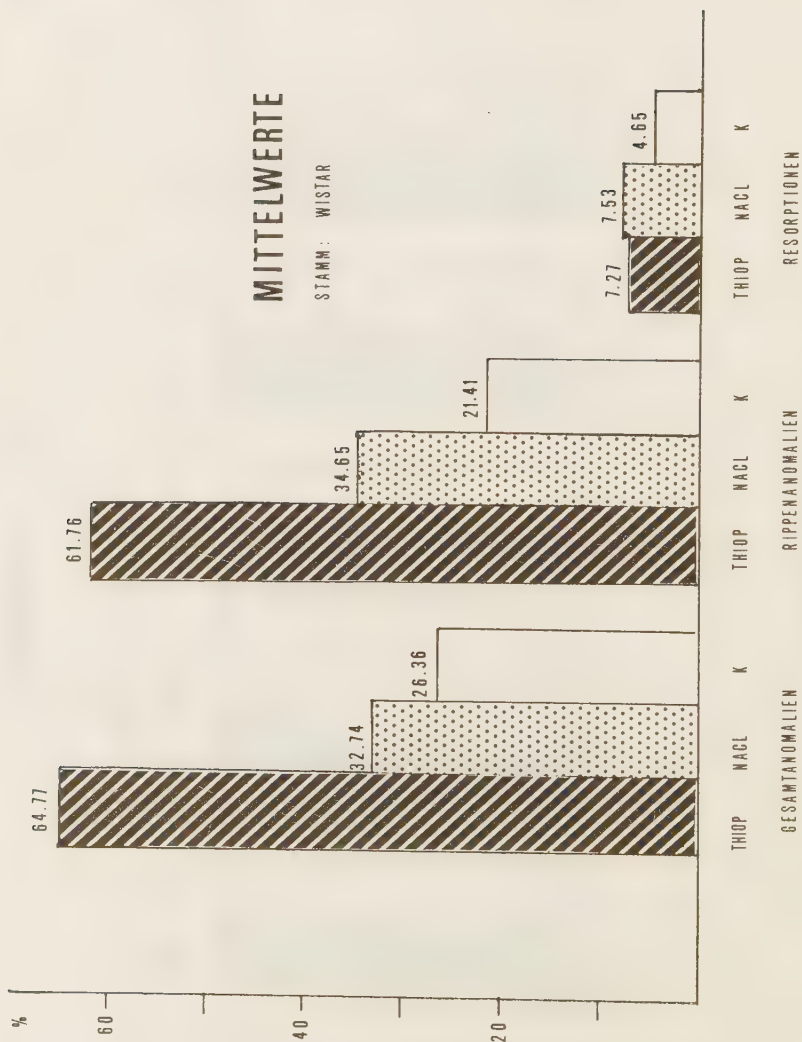
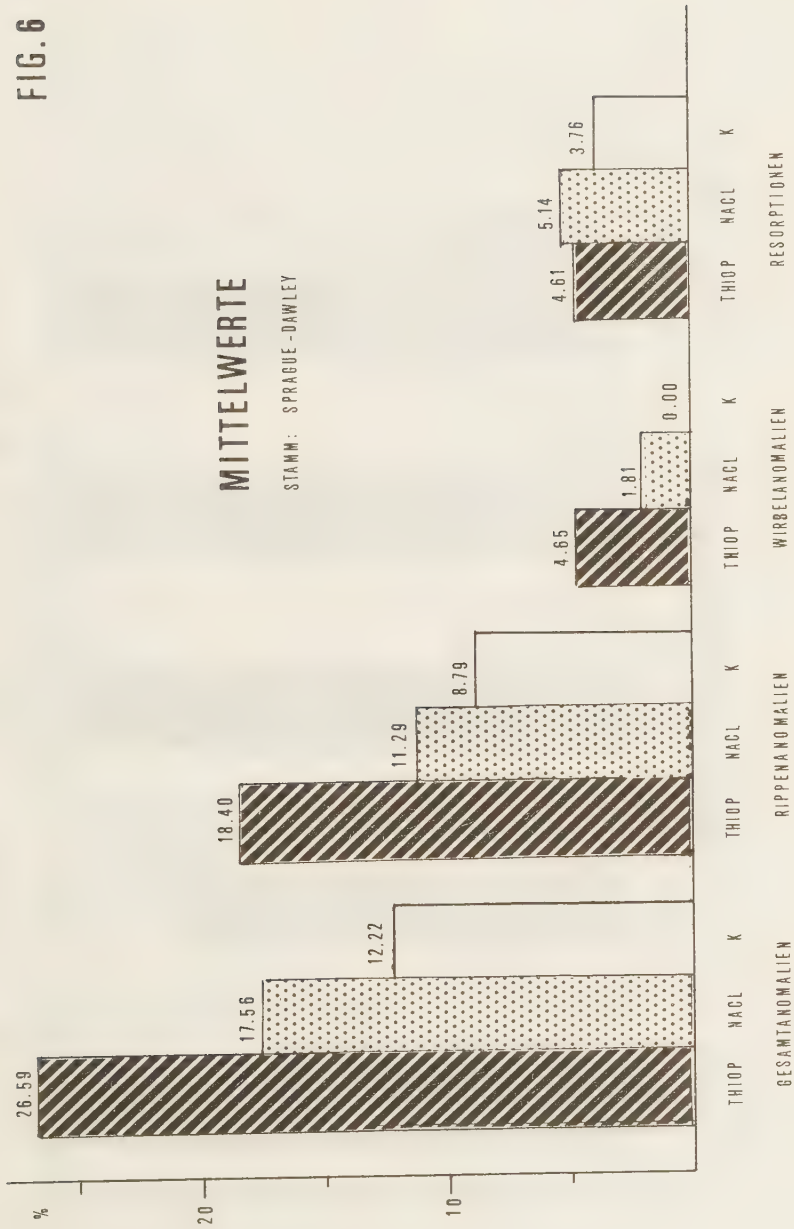


FIG. 6



WIRBELANOMALIEN IN %

FIG. 7

STAMM : SPRAGUE - DAWLEY



FIG. 8

RIPPENANOMALIEN IN %

STAMM WISTAR

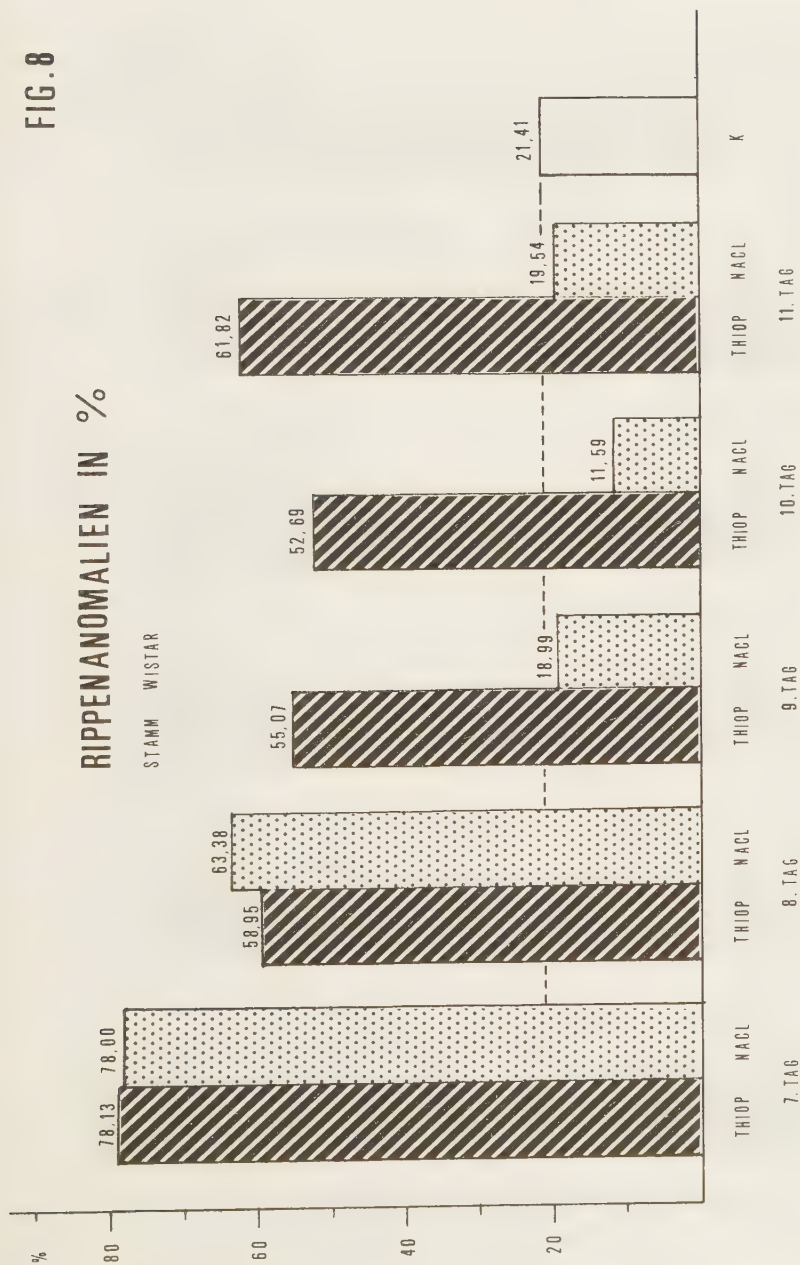
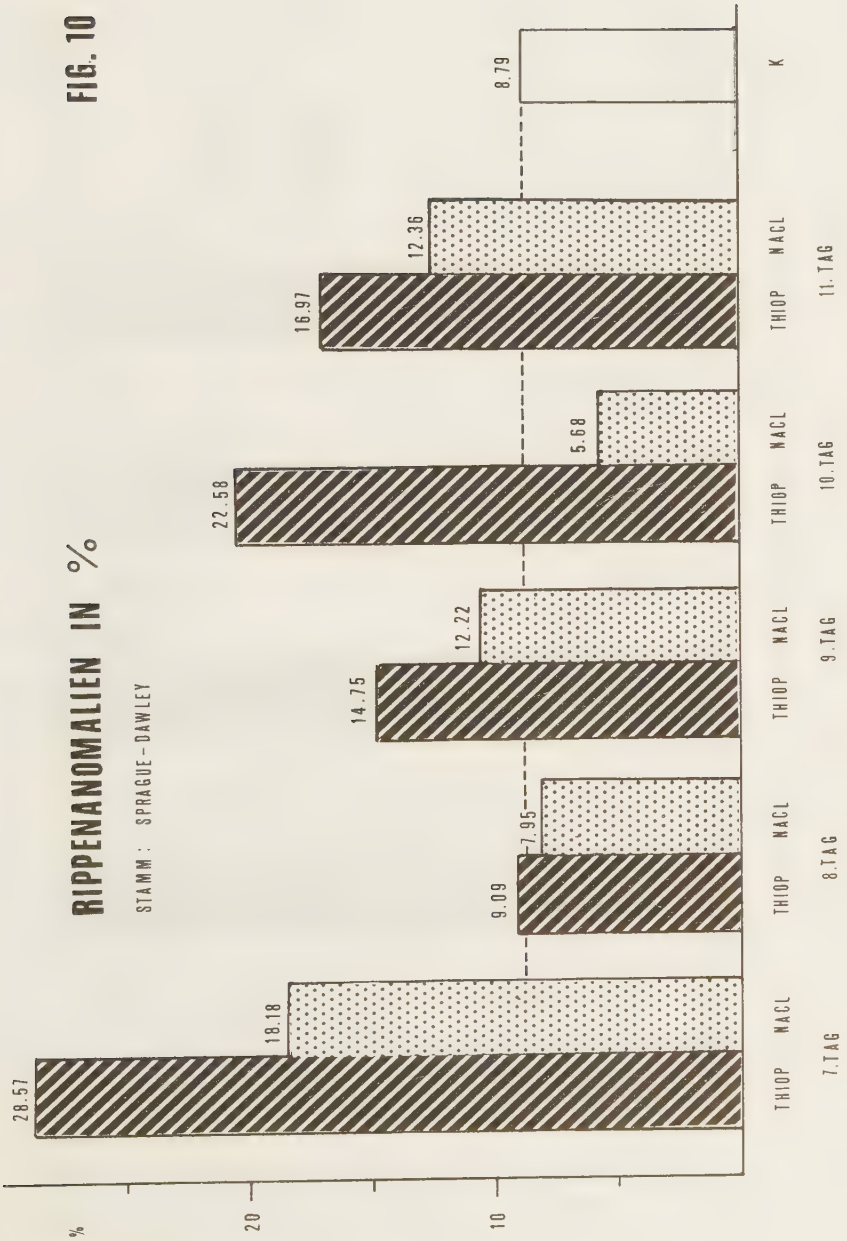


FIG. 10

RIPPENANOMALIEN IN %

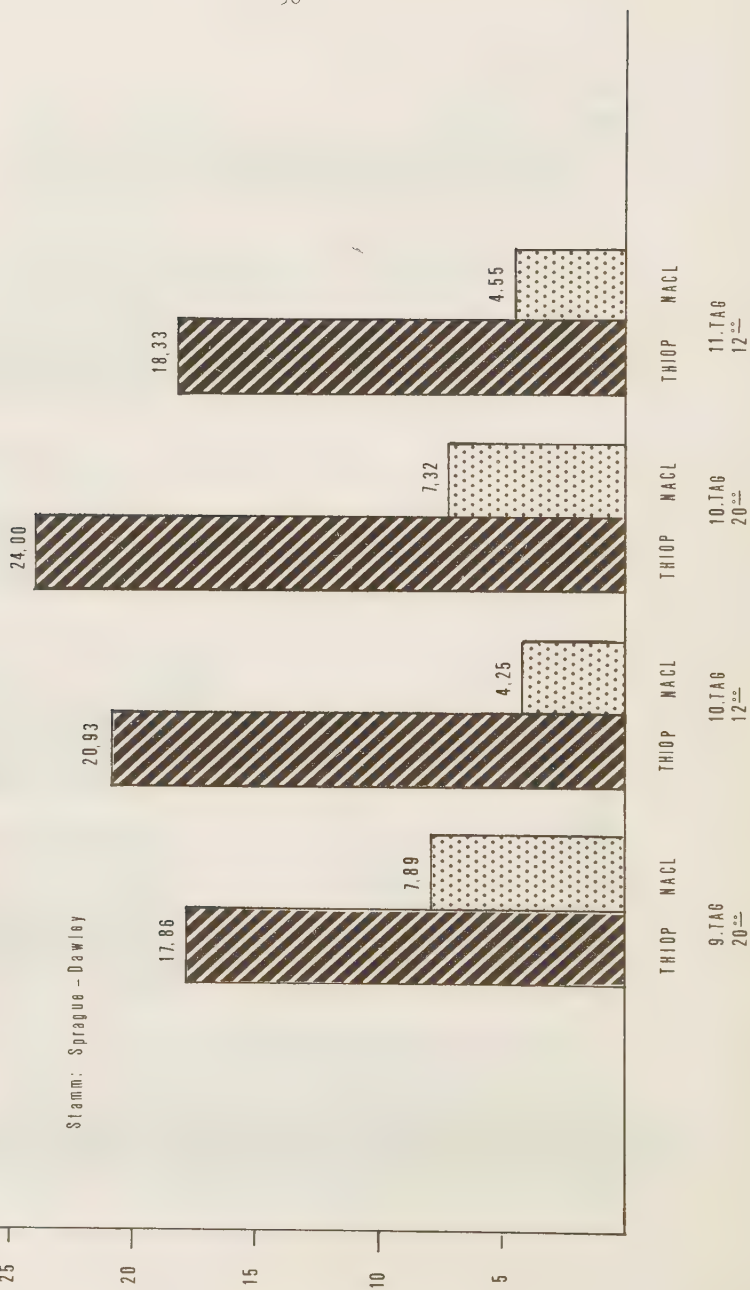
STAMM: SPRAGUE-DAWLEY

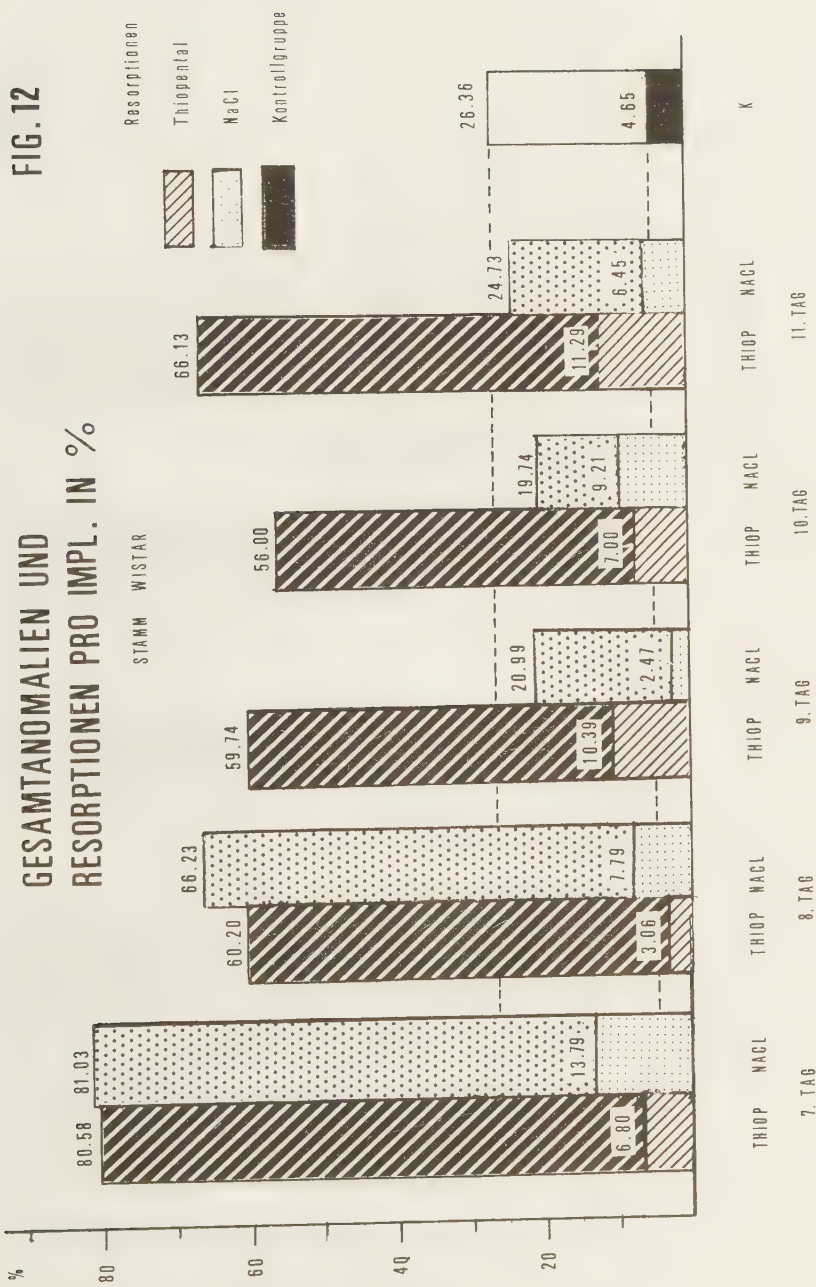


RIPPENANOMALIE IN %

%

Stamm: Sprague-Dawley





GESAMTANOMALIEN UND RESORPTIONEN PRO IMP. IN %

FIG. 13

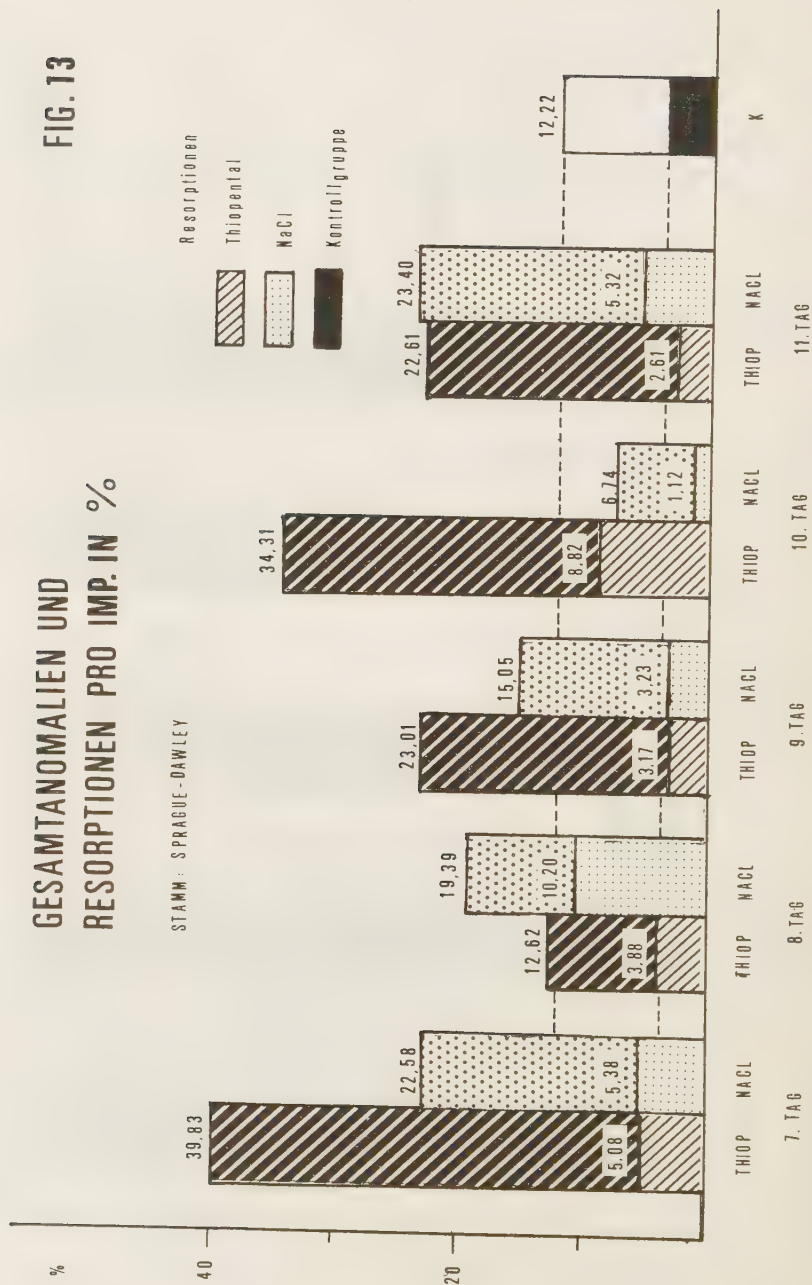
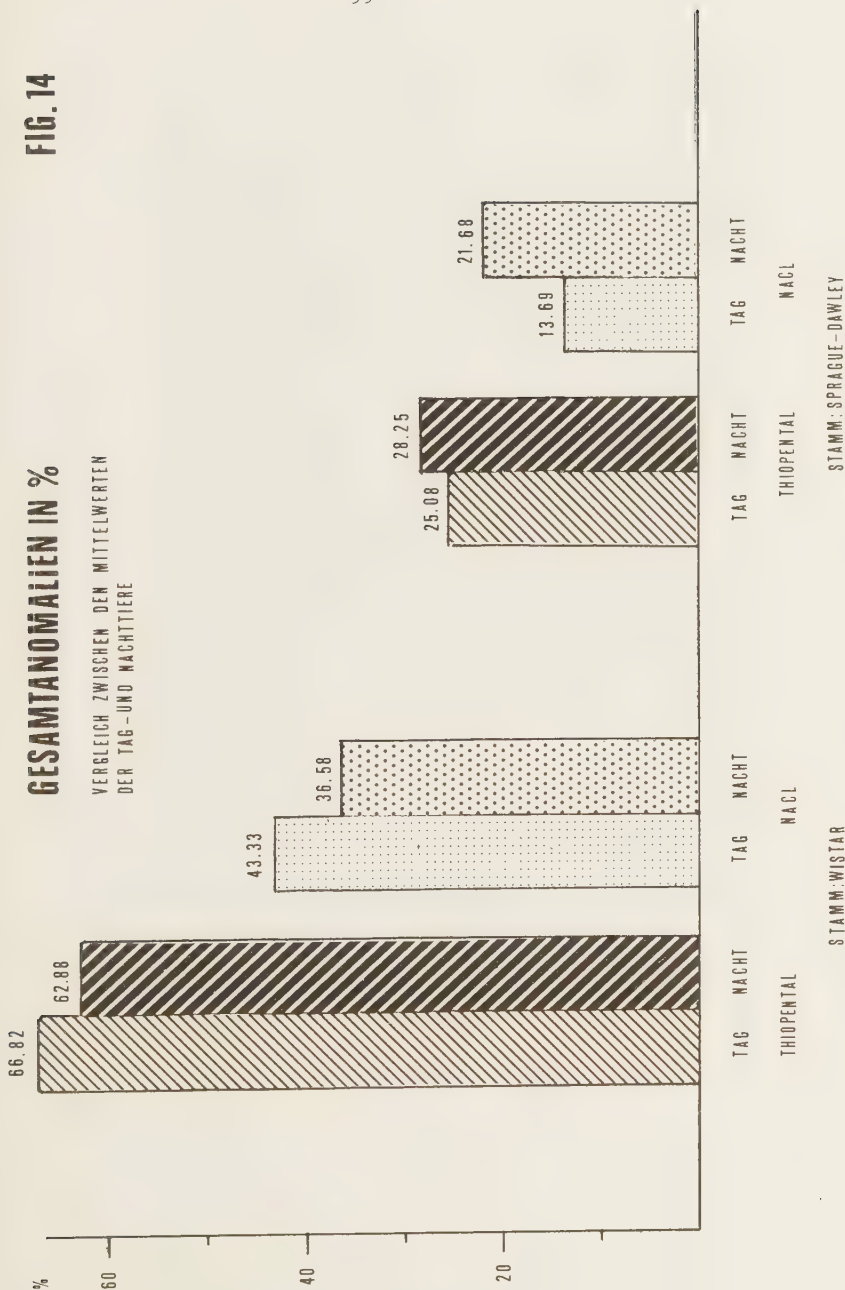


FIG. 14
GESAMTANOMALIE IN %

VERGLEICH ZWISCHEN DEN MITTELWERTEN
DER TAG- UND NACHTTIERE



IV. Diskussion

Wir hatten uns für die Zeit vom 7. Tag p.c. bis zum 11. Tag p.c. als Behandlungsperiode entschieden, weil dieser Zeitraum gegenüber teratogenen Reizen hoch empfindlich ist (23). In dieser Zeit spielt sich zwischen der Nidation und der Anlage der Nabelschnur mit Beginn der Herztätigkeit die Differenzierung der Primitivorgane ab (17). Differenzierungsvorgänge verlangen aber von der Zelle metabolische Höchstleistungen, die sie besonders anfällig machen. Dabei können verschiedene Noxen denselben Entwicklungsschritt eines Organs an verschiedenen Stoffwechselvorgängen, die zu verschiedenen Zeiten essentiell sind, stören. Das heißt, daß verschiedene Noxen zu derselben Störung führen können, da ein Entwicklungsschritt den gleichzeitigen gehörigen Ablauf vieler Stoffwechselvorgänge voraussetzt (24).

Als Noxen treten in unserem Versuch einerseits die Applikation von physiologischer NaCl-Lösung und andererseits noch stärker die Applikation von Thiopental zu Tage.

BARRETT (25) hat nachgewiesen, daß unspezifische Reize wie z.B. das Greifen und Wiegen der Tiere und vor allem eine intraperitoneale Injektion von

physiologischer NaCl-Lösung bei der Albinoratte eine deutliche Erhöhung des Plasmacorticosteronspiegels hervorrufen, der bis zu zwei Stunden über dem Normalspiegel bleibt. Ebenso haben BORRELL und ESTEVES (26) gezeigt, daß bei Ratten nach i.p. Injektion von physiologischer NaCl-Lösung eine hochsignifikante Verringerung des Ascorbinsäuregehalts der Nebenniere erfolgt. STREAN (27) stellte durch eine retrospektive Studie fest, daß Stress-Situationen der Mutter beim Menschen Gaumenspalten hervorrufen können. KRÜCK (28) hat berichtet, daß es beim Menschen bereits eine Stunde nach Beginn einer Noxe zur Abnahme des Gehalts an Cholesterin und Ascorbinsäure kommt, der normalerweise der Corticosteroidbiosynthese als Ausdruck einer verstärkten Tätigkeit der Nebennieren parallelgeht. Diese Alarmreaktion geht gleichzeitig mit einer vermehrten Abgabe von Katecholaminen einher, wobei nach einer gewissen Zeit das Schlagvolumen des Herzens und das Herzzeitvolumen sinkt. Es wäre denkbar, daß diese Stressreaktionen zur Keimshedigung führen. Es ist nämlich bekannt, daß z.B. Cortison und seine Abkömmlinge im Tierexperiment teratogen wirken (29). Da zahlreiche Beobachtungen über die Erzeugung von Mißbildungen mit Corticosteroiden vorliegen, schien es auch PETERS und STRASSEBURG

(30) nicht unberechtigt, daß die plötzlich gesteigerte Ausschüttung körpereigener Nebennierenrindenhormone auch im Streß dabei ausschlaggebend ist. KLEISS (31) wies ebenfalls auf die durch Schreck oder Streß verursachte, individuell recht verschiedene Dysfunktion der Nebennieren und des gesamten endokrinen Apparates hin und war der Meinung, daß diesen beiden Faktoren zwar vielleicht keine unmittelbare, aber sehr wahrscheinlich eine mittelbare (indirekte) Bedeutung für die Teratogenese zukommt.

So ist es nicht verwunderlich, daß sowohl die Feten der Sprague-Dawley-Ratten als auch der Wistar-Ratten am Beginn der Organdifferenzierung um den 7./8. Tag p.c. durch den unspezifischen Streßreiz der NaCl-Applikation geschädigt werden konnten. Die Verabreichung von Thiopental wirkte dagegen aber auch noch am 9., 10. und 11. Tag p.c. als teratogener Reiz.

Es ist bekannt, daß das Thiopental, nachdem es dank seiner großen Fettlöslichkeit die Blut-Hirn-Schranke schnell durchdrungen hat, dank der guten Hirndurchblutung auch relativ schnell wieder aus dem ZNS zu verschwinden beginnt, wobei es gleichzeitig auf die Körperorgane verteilt wird. Erst wenn sich ein Gleichgewicht der Barbituratkonzentration im

ganzen Organismus eingestellt hat, sorgt das Fettgewebe durch Speicherung des Thiopentals dafür, daß die narkotisch wirksame Verbindung weiterhin aus dem Gehirn abfließt (32). HÜGIN und EGER (33) haben gezeigt, daß es während der Thiopentalnarkose zu einer beträchtlichen Senkung des Schlagvolumens des Herzens und des Herzminutenvolumens bei mäßig gesenktem Blutdruck kommt. Daraus errechnet sich eine starke plötzliche Widerstandserhöhung im peripheren Kreislauf, was sich durch eine Konstriktion arterieller Gefäße und höchstwahrscheinlich durch eine gleichzeitige Verminderung der Schlagkraft des Herzens erklären läßt.

Gleichzeitig wird das Atemzentrum unterdrückt (34) (35). PERSAUD (5) wies darauf hin, daß die Atemdepression durch die Barbiturate möglicherweise auf die Hemmung eines frühen Stadiums in der Atmungskette zurückzuführen ist, worin das Coenzym I und das Flavoprotein verwickelt sind. Die entstehende Hypoxie könnte nach PERSAUD (5) beim Keimling zur Inaktivierung mehrerer Enzymsysteme führen, was eine Störung der Stoffwechsel- und Entwicklungsvorgänge verursachen könnte.

DEGENHARDT (36)(37) ist es zum Beispiel durch einmalige kurzdauernde Sauerstoffmangelexposition trächtiger Kaninchen in der frühen Gravidität ge-

lungen, störungsempfindliche Keimareale in phasenspezifischer Abhängigkeit zu beeinflussen. Der Sauerstoffmangel rief durch Beeinträchtigung des energieliefernden Stoffwechsels Rippen- und Wirbelanomalien hervor. Ebenso berichteten INGALLIS et al (38) (39) von durch Sauerstoffmangel induzierten Wirbel- und Rippenanomalien bei der Maus. WERTHEMANN und REINIGER (40) setzten Rattenembryonen während der kritischen Wachstumsphase des Auges einer sauerstoffarmen Atmosphäre aus und erzielten dadurch Mißbildungen des Auges. Auch RÜBSAAMEN (41) konnte am Amphibien- und am Hühnchenkeim durch Sauerstoffmangelexposition nach Abschluß der Gastrulation Veränderungen der Chorda und dorsale Spaltbildungen erzeugen. Dies ist um so mehr einsichtig, da die Gastrulation und die Neurulation durch einen besonders steilen Anstieg des Sauerstoffbedarfs des Keims gekennzeichnet sind. Nach BÜCHNER (42) gehen den einzelnen Schritten der Formbildung des Embryo jeweils intensive Prozesse der Eiweißsynthese voraus, die ihrerseits intensive Atmungsprozesse erfordern.

Nach allen heute vorliegenden Untersuchungen stören auf Stunden bemessene Oxidationshemmungen am sich entwickelnden Wirbeltierkeim, bei Amphibien, Vögeln und Säugern die Stoffwechselprozesse so, daß im wei-

teren Entwicklungsablauf bestimmte Schritte der Strukturbildung nicht mehr vollzogen werden und phasenspezifische Mißbildungen entstehen.

Man könnte annehmen, daß auch nach Thiopentalnarkose die Keimlinge der behandelten Muttertiere einer länger dauernden Hypoxie ausgesetzt sind, da nach BOLLMANN (43) noch eine Stunde nach i.v. Applikation von 40 mg/kg Thiopental bei der erwachsenen Albinoratte die Hälfte der Originalkonzentration von Thiopental in den Körperorganen gegenwärtig ist. Nach FREY (44) und DOENICKE (45) (46) sind noch 24 Stunden nach der Thiobarbiturat- bzw. Thiopentalnarkose Konzentrationen im menschlichen Serum nachweisbar, die einen hypnotischen bzw. sedativen Effekt bewirken können. Das erklärt den langen "hangover" und die Müdigkeit nach der Thiobarbituratnarkose, die wir auch bei unseren Versuchstieren feststellen konnten.

Doch auch Pentobarbital, ein Desulfurierungsprodukt des Thiopentals, das im Zug des Abbaus im Organismus entsteht, kann neben der unveränderten Thiopentalkonzentration im Serum nachgewiesen werden (45)(47). Die durch Desulfurierung entstandenen Barbiturate haben dieselbe oder eine nur wenig geringere Wirkung als ihre Thioanaloge, sie wirken aber länger. Deshalb bedeutet der

Schritt der Desulfurierung keine Detoxikation.

DOENICKE (48)(46) konnte auch teilweise an der Sprague-Dawley-Ratte noch nach 24 Stunden die durch Desulfurierung entstandenen Barbiturate in Konzentrationen nachweisen, denen eine hypnotische Wirkung und damit eine Beteiligung am "hangover" nach der Thiobarbituratnarkose zukam. Es wäre also auch denkbar, daß die Keime in ihrer Entwicklung nicht nur durch die Hypoxie, sondern auch durch das im Organismus entstandene Pentobarbital selbst beeinflußt werden. HOLZBAUER und VOGT (49) haben gezeigt, daß kleinere Dosen von Pentobarbital, die nicht schnell zu einer totalen Anaesthesie führen, Corticotropin freisetzen. Dies könnte genau wie in der Streßsituation einen teratogenen Reiz darstellen.

SETÄLÄ et al (50) berichteten, daß eine einzige, zu oberflächlicher Narkose führende i.p.-Injektion von Natrium-Pentobarbital fast momentan Anlaß zu einer hochsignifikanten Menge von pathologischen Kernteilungsfiguren in der Mäuseepidermis gab. Die Elimination des Barbiturats erfolgte überraschend langsam. Indem Natrium-Pentobarbital pathologische Mitosen namentlich in einem Gewebe bzw. Zustand mit lebhafter Zellerneue-

rung auslöst, warnt SETÄLÄ vor dem Gebrauch von Natrium-Pentobarbital als Schlafmittel und Basisnarkotikum besonders in bestimmten Stadien der Schwangerschaft.

Es ist jedoch noch nicht bewiesen, daß die teratogene Wirkung des Thiopentals bei der Wistar- und Sprague-Dawley-Ratte auf die mit der Thiopentalnarkose verbundene Hypoxie oder auf den Eingriff seiner Abbauprodukte in die normale Zellteilung zurückzuführen ist.

V. Zusammenfassung

1. Die teratogene Wirkung von Thiopental wurde an Ratten des Sprague-Dawley-Stammes und an Ratten des Wistar-Stammes getestet. Ebenso wurde die teratogene Wirkung der Applikation von physiologischer NaCl-Lösung untersucht. Zum Vergleich standen von jedem Rattenstamm eine unbehandelte Kontrollgruppe zur Verfügung.
2. Die Thiopentalinjektion verursachte bei den Müttern einen hochsignifikanten ($2P < 0,001$) Gewichtsverlust, der aber spätestens bis zur Sectio, am 20. Tag p.c., wieder aufgeholt wurde.
3. Die Fetengewichte konnten durch die Thiopentalbehandlung nicht eindeutig beeinflusst werden.
4. Ebensowenig kam es nach der Thiopentalbehandlung zu einem vermehrten Auftreten von abgestorbenen, resorbierten Keimen.
5. Am Anfang der Differenzierungsphase der Primorgane wirkte allein der durch die Behandlung mit physiologischer NaCl-Lösung gesetzte Streß teratogen.
6. Die teratogene Wirkung von Thiopental zeigte sich vor allem an dem vermehrten Auftreten von Rippenanomalien. Beim Wistar-Stamm verursachte die Thiopentalbehandlung vom 9,0. bis zum 11,5.

Tag solche Rippenanomalien in hochsignifikanter Anzahl. Beim Sprague-Dawley-Stamm war dies vom 9,5. bis zum 11,0. Tag p.c. der Fall.

7. Wirbelanomalien konnten durch die Thiopentalbehandlung in zwar geringer, doch hochsignifikanter Anzahl nur beim Sprague-Dawley-Stamm erzeugt werden.
8. Ohne Rücksicht auf den Schlaf-Wach-Rhythmus der Tiere erzeugte die Thiopentalbehandlung am Mittag und am Abend dieselbe Anzahl an Gesamtanomalien.

A N H A N G : TABELLEN (statistische Auswertung)

Zeichenerklärung:

- nicht signifikant

+ mäßig signifikant

($2P < 0,05$)

++ hochsignifikant

($2P < 0,001$)

MW Mittelwert

t Injektion um 12 Uhr

n Injektion um 20 Uhr

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.1
Behandlungstag	Zahl d. Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Zahl d. Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Signifikanz
I	40	3,000	5,038	25	3,082	5,504	-
II	"	6,439	5,648	"	6,142	4,454	-
III	"	8,375	5,816	"	9,181	5,251	-
IV	"	12,750	7,840	"	13,714	4,903	-
VI	"	24,875	12,480	"	24,142	6,807	-
XX	"	71,500	18,680	"	67,200	13,633	-

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl-Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.2
Behandlungstag	Zahl der Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Zahl d. Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Signifikanz
I	49	-5,820	7,963	25	3,082	5,504	++
II	"	-5,500	5,997	"	6,142	4,454	++
III	"	-0,800	5,746	"	9,181	5,251	++
IV	"	5,600	5,945	"	13,714	4,903	++
VI	"	16,100	9,545	"	24,142	6,807	++
XX	"	71,600	16,916	"	67,200	13,633	-

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		Tab. 3
Behandlungstag	Zahl d. Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Zahl d. Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Signifikanz	
I	49	-5,820	7,963	40	3,000	5,083	++	
II	"	-5,500	5,997	"	6,439	5,648	++	
III	"	-0,800	5,746	"	8,375	5,816	++	
IV	"	5,600	5,945	"	12,750	7,840	++	
VI	"	16,100	9,545	"	24,875	12,480	++	
XX	"	71,600 p	16,916	"	71,500	18,680	-	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		Tab. 4
Behandlungstag	Zahl d. Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Zahl d. Muttertiere	Gewicht in g	Standardabweichung	Signifikanz	
I	48	0,000	5,345	40	3,500	3,954	++	
II	"	-1,900	5,334	"	5,125	5,369	++	
III	"	3,400	3,969	"	8,625	5,659	++	
IV	"	7,600	4,314	"	10,250	4,378	+	
VI	"	16,300	5,786	"	15,757	6,390	-	
XX	"	50,100	12,717	"	50,641	13,087	-	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.5
Behand- lungstag	Zahl d. Mutter- tiere	Gewicht in g	Standardab- weichung	Zahl d. Mutter- tiere	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz
I	40	3,500	3,954	50	2,142	3,686	-
II	"	5,125	5,369	"	5,500	4,050	-
III	"	8,625	5,659	"	6,142	4,711	+
IV	"	10,250	4,378	"	10,100	7,106	-
VI	"	15,757	6,390	"	19,000	8,067	+
XX	"	50,641	13,087	"	54,894	17,732	-

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung			Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.6
Behand- lungstag	Zahl d. Mutter- tiere	Gewicht in g	Standardab- weichung	Zahl d. Mutter- tiere	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz
I	48	0,000	5,345	50	2,142	3,686	+
II	"	-1,900	5,334	"	5,500	4,050	++
III	"	3,400	3,969	"	6,142	4,711	+
IV	"	7,600	4,314	"	10,100	7,106	+
VI	"	16,300	5,786	"	19,000	8,067	-
XX	"	50,100	12,717	"	54,894	17,732	-

		Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.7
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	50	3,404	0,626	492	3,488	1,412	-	
8.Tag	71	3,462	0,382	"	"	"	-	
9.Tag	79	3,601	0,666	"	"	"	-	
10.Tag	69	3,263	0,197	"	"	"	-	
11.Tag	87	3,306	0,497	"	"	"	-	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.8
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	96	3,106	0,480	492	3,488	1,412	+	
8.Tag	95	3,276	0,309	"	"	"	-	
9.Tag	69	3,458	0,306	"	"	"	-	
10.Tag	93	3,965	0,537	"	"	"	++	
11.Tag	55	3,492	0,374	"	"	"	-	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung			Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.9
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz
7.Tag	96	3,106	0,480	50	3,404	0,626	+
8.Tag	95	3,276	0,309	71	3,462	0,382	++
9.Tag	69	3,458	0,306	79	3,601	0,666	-
10.Tag	93	3,965	0,537	69	3,263	0,197	++
11.Tag	55	3,492	0,374	87	3,306	0,497	+

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung			Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.10
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz
7.Tag	112	3,585	0,401	88	3,651	0,270	-
8.Tag	99	3,717	0,450	88	3,919	0,849	+
9.Tag	122	3,741	0,430	90	3,731	0,364	-
10.Tag	93	3,343	0,342	88	3,456	0,590	-
11.Tag	112	3,411	0,311	89	3,453	0,464	-

		Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.11	
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz
7.Tag	88	3,651	0,270	307	3,544	0,378	++
8.Tag	88	3,919	0,849	"	"	"	++
9.Tag	90	3,731	0,364	"	"	"	++
10.Tag	88	3,456	0,590	"	"	"	+
11.Tag	89	3,453	0,464	"	"	"	+

		Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		Stamm:Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.12	
Behand- lungstag	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Feten- zahl	Gewicht in g	Standardab- weichung	Signifi- kanz
7.Tag	112	3,585	0,401	307	3,544	0,378	-
8.Tag	99	3,717	0,450	"	"	"	++
9.Tag	122	3,741	0,430	"	"	"	++
10.Tag	93	3,343	0,342	"	"	"	++
11.Tag	112	3,411	0,311	"	"	"	+

		Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.13	
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz
7 t	27	14,814	13,570	516	4,650	6,335	++
7 n	31	12,902	24,286	"	"	"	++
8 t	32	12,499	8,253	"	"	"	++
8 n	45	4,443	4,632	"	"	"	-
9 t	43	2,325	4,274	"	"	"	+
9 n	38	2,631	4,786	"	"	"	+
10 t	33	15,151	20,412	"	"	"	++
10 n	43	4,652	7,565	"	"	"	-
11 t	45	11,112	11,698	"	"	"	++
11 n	48	2,082	3,453	"	"	"	+

		Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.14	
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz
7.Tag	58	13,792	19,883	516	4,650	6,335	++
8.Tag	77	7,791	7,495	"	"	"	++
9.Tag	81	2,469	4,495	"	"	"	+
10.Tag	76	9,210	15,404	"	"	"	++
11.Tag	93	6,451	9,598	"	"	"	+
MW	385	7,532	12,434	"	"	"	++

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.15
Behandlungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	49	10,203	10,194	516	4,650	6,335	++	
7 n	54	3,704	6,995	"	"	"	-	
8 t	48	2,083	4,382	"	"	"	+	
8 n	50	3,999	4,990	"	"	"	-	
9 t	33	15,150	19,880	"	"	"	++	
9 n	44	6,817	8,770	"	"	"	+	
10 t	53	7,546	6,787	"	"	"	+	
10 n	47	6,382	8,068	"	"	"	-	
11 t	28	3,571	5,283	"	"	"	-	
11 n	34	17,645	17,010	"	"	"	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.16
Behandlungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	103	6,796	9,217	516	4,650	6,335	++	
8.Tag	98	3,060	4,776	"	"	"	+	
9.Tag	77	10,388	15,072	"	"	"	++	
10.Tag	100	6,999	7,401	"	"	"	++	
11.Tag	62	11,289	14,790	"	"	"	++	
MW	440	7,272	10,717	"	"	"	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.17
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	49	10,203	10,194	27	14,814	13,570	-	
7 n	54	3,704	6,995	31	12,902	24,286	+	
8 t	48	2,083	4,382	32	12,499	8,253	++	
8 n	50	3,999	4,990	45	4,443	4,632	-	
9 t	33	15,150	19,880	43	2,325	4,274	++	
9 n	44	6,817	8,770	38	2,631	4,786	+	
10 t	53	7,546	6,787	33	15,151	20,412	+	
10 n	47	6,382	8,068	43	4,652	7,565	-	
11 t	28	3,571	5,283	45	11,112	11,698	+	
11 n	34	17,645	17,010	48	2,082	3,453	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.18
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	103	6,796	9,217	58	13,792	19,883	+	
8.Tag	98	3,060	4,776	77	7,791	7,495	++	
9.Tag	77	10,388	15,072	81	2,469	4,495	++	
10.Tag	100	6,999	7,401	76	9,210	15,404	-	
11.Tag	62	11,289	14,790	93	6,451	9,598	+	
MW	440	7,272	10,717	385	7,532	12,434	-	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.19
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	49	4,081	5,923	319	3,761	5,797	-	
7 n	44	6,818	2,907	"	"	"	++	
8 t	45	6,666	7,901	"	"	"	+	
8 n	53	13,206	9,776	"	"	"	++	
9 t	53	1,886	3,340	"	"	"	+	
9 n	40	4,999	4,440	"	"	"	-	
10 t	47	0,000	0,000	"	"	"	++	
10 n	42	2,380	4,045	"	"	"	-	
11 t	47	6,382	13,256	"	"	"	+	
11 n	47	4,254	6,954	"	"	"	-	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.20
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	93	5,376	4,913	319	3,761	5,797	+	
8.Tag	98	10,203	9,502	"	"	"	++	
9.Tag	93	3,225	4,131	"	"	"	-	
10.Tag	89	1,123	3,008	"	"	"	++	
11.Tag	94	5,318	10,582	"	"	"	-	
MW	467	5,138	7,759	"	"	"	+	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.21
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	60	4,998	4,269	319	3,761	5,797	-	
7 n	58	5,171	7,198	"	"	"	-	
8 t	59	3,389	5,026	"	"	"	-	
8 n	44	4,544	4,752	"	"	"	-	
9 t	68	2,940	5,568	"	"	"	-	
9 n	58	3,447	3,857	"	"	"	-	
10 t	48	10,416	9,113	"	"	"	++	
10 n	54	7,408	8,361	"	"	"	++	
11 t	60	0,000	0,000	"	"	"	++	
11 n	55	5,453	3,741	"	"	"	+	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.22
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	118	5,083	5,868	319	3,761	5,797	+	
8.Tag	103	3,883	4,920	"	"	"	-	
9.Tag	126	3,173	4,845	"	"	"	-	
10.Tag	102	8,824	8,809	"	"	"	++	
11.Tag	115	2,608	3,757	"	"	"	+	
MW	564	4,609	6,178	"	"	"	+	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.23
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	60	4,998	4,269	49	4,081	5,923	-	
7 n	58	5,171	7,198	44	6,818	2,907	-	
8 t	59	3,389	5,026	45	6,666	7,901	+	
8 n	44	4,544	4,752	53	13,206	9,776	++	
9 t	68	2,940	5,568	53	1,886	3,340	-	
9 n	58	3,447	3,857	40	4,999	4,440	-	
10 t	48	10,416	9,113	47	0,000	0,000	++	
10 n	54	7,408	8,361	42	2,380	4,045	++	
11 t	60	0,000	0,000	47	6,382	13,256	++	
11 n	55	5,453	3,741	47	4,254	3,954	-	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.24
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Resorpti- onen in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	118	5,083	5,868	93	5,376	4,913	-	
8.Tag	103	3,883	4,920	98	10,203	9,502	++	
9.Tag	126	3,173	4,845	93	3,225	4,131	-	
10.Tag	102	8,824	8,809	89	1,123	3,008	++	
11.Tag	115	2,608	3,757	94	5,318	10,582	+	
MW	564	4,609	6,178	467	5,138	7,759	-	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.25
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelan- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Wirbelan- malien in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	47	0,000	0,000	307	0,000	0,000	-	
7 n	41	0,000	0,000	"	"	"	-	
8 t	42	2,380	4,614	"	"	"	++	
8 n	46	2,173	4,456	"	"	"	++	
9 t	52	0,000	0,000	"	"	"	-	
9 n	38	0,000	0,000	"	"	"	-	
10 t	47	0,000	0,000	"	"	"	-	
10 n	41	0,000	0,000	"	"	"	-	
11 t	44	2,272	3,981	"	"	"	++	
11 n	45	11,109	10,683	"	"	"	++	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.26
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelan- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Wirbelan- malien in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	88	0,000	0,000	307	0,000	0,000	-	
8.Tag	88	2,272	4,507	"	"	"	++	
9.Tag	90	0,000	0,000	"	"	"	-	
10.Tag	88	0,000	0,000	"	"	"	-	
11.Tag	89	6,740	9,195	"	"	"	++	
MW	443	1,805	5,267	"	"	"	++	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.27
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	57	5,262	10,875	307	0,000	0,000	++	
7 n	55	10,909	17,188	"	"	"	++	
8 t	57	0,000	0,000	"	"	"	-	
8 n	42	0,000	0,000	"	"	"	-	
9 t	66	9,089	16,633	"	"	"	++	
9 n	56	1,785	3,448	"	"	"	++	
10 t	43	4,650	5,837	"	"	"	++	
10 n	50	5,999	7,608	"	"	"	++	
11 t	60	4,998	6,389	"	"	"	++	
11 n	52	1,923	3,979	"	"	"	++	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.28
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	112	8,035	14,534	307	0,000	0,000	++	
8.Tag	99	0,000	0,000	"	"	"	-	
9.Tag	122	5,736	12,938	"	"	"	++	
10.Tag	93	5,376	6,843	"	"	"	++	
11.Tag	112	3,570	5,599	"	"	"	++	
MW	538	4,646	10,142	"	"	"	++	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.29
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	57	5,262	10,857	47	0,000	0,000	+	
7 n	55	10,909	17,188	41	0,000	0,000	++	
8 t	57	0,000	0,000	42	2,380	4,641	++	
8 n	42	0,000	0,000	46	2,173	4,456	+	
9 t	66	9,089	16,633	52	0,000	0,000	++	
9 n	56	1,758	3,448	38	0,000	0,000	+	
10 t	43	4,650	5,837	47	0,000	0,000	++	
10 n	50	5,999	7,608	41	0,000	0,000	++	
11 t	60	4,998	6,389	44	2,272	3,981	+	
11 n	52	1,923	3,979	45	11,109	10,683	++	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.30
Behand- lungstag	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Wirbelano- malien in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7.Tag	112	8,035	14,534	88	0,000	0,000	+	
8.Tag	99	0,000	0,000	88	2,272	4,507	++	
9.Tag	122	5,736	12,938	90	0,000	0,000	++	
10.Tag	93	5,376	6,843	88	0,000	0,000	++	
11.Tag	112	3,570	5,599	89	6,740	9,195	+	
MW	538	4,646	10,142	443	1,805	5,267	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.31
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenano- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippenano- malien in %	Standardab- weichung	Signifi- kanz	
7 t	23	91,304	16,871	492	21,408	19,077	++	
7 n	27	66,664	23,115	"	"	"	++	
8 t	28	57,142	37,428	"	"	"	++	
8 n	43	67,443	22,475	"	"	"	++	
9 t	42	19,046	17,424	"	"	"	-	
9 n	37	18,918	11,686	"	"	"	-	
10 t	28	10,712	5,650	"	"	"	+	
10 n	41	12,194	14,717	"	"	"	+	
11 t	40	27,499	19,144	"	"	"	-	
11 n	47	12,767	23,346	"	"	"	+	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.32
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippenano- malien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippenano- malien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7.Tag	50	77,998	23,775	492	21,408	19,077	++	
8.Tag	71	63,381	29,480	"	"	"	++	
9.Tag	79	18,986	14,920	"	"	"	-	
10.Tag	69	11,593	11,858	"	"	"	++	
11.Tag	87	19,540	22,634	"	"	"	-	
MW	356	34,654	33,145	"	"	"	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.33
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien in %	Standardabweichung	Feten- zahl	Rippenanomalien in %	Standardabweichung	Signifikanz	
7 t	44	84,091	10,425	492	21,408	19,077	++	
7 n	52	73,079	5,709	"	"	"	++	
8 t	47	57,447	30,731	"	"	"	++	
8 n	48	60,416	18,713	"	"	"	++	
9 t	28	67,857	21,578	"	"	"	++	
9 n	41	46,341	29,666	"	"	"	++	
10 t	49	48,977	18,275	"	"	"	++	
10 n	44	56,818	38,565	"	"	"	++	
11 t	27	66,667	20,300	"	"	"	++	
11 n	28	57,143	20,445	"	"	"	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.34
Behandlungstag	Feten- zahl	Rippenanomalien in %	Standardabweichung	Feten- zahl	Rippenanomalien in %	Standardabweichung	Signifikanz	
7.Tag	96	78,126	9,856	492	21,408	19,077	++	
8.Tag	95	58,947	25,288	"	"	"	++	
9.Tag	69	55,072	28,563	"	"	"	++	
10.Tag	93	52,687	29,747	"	"	"	++	
11.Tag	55	61,818	20,750	"	"	"	++	
MW	408	61,764	25,599	"	"	"	++	

Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Tab.35
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7 t	44	84,091	10,425	23	91,304	16,871	+	
7 n	52	73,079	5,709	27	66,664	23,115	-	
8 t	47	57,447	30,731	28	57,142	37,428	-	
8 n	48	60,416	18,713	43	67,443	22,475	-	
9 t	28	67,857	21,578	42	19,046	17,424	++	
9 n	41	46,341	29,666	37	18,918	11,686	++	
10 t	49	48,977	18,275	28	10,712	5,650	++	
10 n	44	56,818	38,565	41	12,194	14,717	++	
11 t	27	66,667	20,300	40	27,499	19,144	++	
11 n	28	57,143	20,445	47	12,767	25,346	++	

Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Tab.36
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippenano- malien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7.Tag	96	78,126	9,856	50	77,998	23,775	-	
8.Tag	95	58,947	25,288	71	63,381	29,480	-	
9.Tag	69	55,072	28,563	79	18,986	14,920	++	
10.Tag	93	52,687	29,747	69	11,593	11,858	++	
11.Tag	55	61,818	20,750	87	19,540	22,643	++	
MW	408	61,764	25,599	356	34,654	33,145	++	

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab.37
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7 t	47	17,021	26,393	307	8,794	13,630	++	
7 n	41	19,511	17,189	"	"	"	++	
8 t	42	4,760	7,196	"	"	"	-	
8 n	46	10,869	8,735	"	"	"	-	
9 t	52	15,386	25,401	"	"	"	+	
9 n	38	7,893	12,090	"	"	"	-	
10 t	47	4,254	7,781	"	"	"	+	
10 n	41	7,316	4,786	"	"	"	-	
11 t	44	4,545	11,570	"	"	"	+	
11 n	45	20,001	18,551	"	"	"	++	

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab.38
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7.Tag	88	18,181	22,488	307	8,794	13,630	++	
8.Tag	88	7,953	8,561	"	"	"	-	
9.Tag	90	12,222	21,080	"	"	"	-	
10.Tag	88	5,681	6,700	"	"	"	+	
11.Tag	89	12,359	17,260	"	"	"	+	
MW	443	11,286	17,027	"	"	"	+	

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab.39
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7 t	57	28,070	17,825	307	8,794	13,630	++	
7 n	55	29,089	28,198	"	"	"	++	
8 t	57	7,017	11,333	"	"	"	-	
8 n	42	11,303	9,412	"	"	"	-	
9 t	66	12,120	13,368	"	"	"	-	
9 n	56	17,856	13,348	"	"	"	++	
10 t	43	20,930	17,363	"	"	"	++	
10 n	50	23,999	25,995	"	"	"	++	
11 t	60	18,333	23,733	"	"	"	++	
11 n	52	15,384	27,102	"	"	"	+	

Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)				Tab.40
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7.Tag	112	28,570	23,396	307	8,794	13,630	++	
8.Tag	99	9,090	10,786	"	"	"	-	
9.Tag	122	14,753	13,609	"	"	"	++	
10.Tag	93	22,580	22,358	"	"	"	++	
11.Tag	112	16,964	25,280	"	"	"	++	
MW	538	18,401	20,925	"	"	"	++	

		Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.41
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7 t	57	28,070	17,825	47	17,021	26,393	+	
7 n	55	29,089	28,198	41	19,511	17,189	-	
8 t	57	7,017	11,333	42	4,760	7,196	-	
8 n	42	11,903	9,412	46	10,869	8,735	-	
9 t	66	12,120	13,368	52	15,386	25,401	-	
9 n	56	17,856	13,348	38	7,893	12,090	++	
10 t	43	20,930	17,363	47	4,254	7,781	++	
10 n	50	23,999	25,995	41	7,316	4,786	++	
11 t	60	18,333	23,733	44	4,545	11,570	++	
11 n	52	15,384	27,102	45	20,001	18,551	-	

		Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.42
Behand- lungstag	Feten- zahl	Rippen- anomalien in %	Standardab- weichung	Feten- zahl	Rippenano- malien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7.Tag	112	28,570	23,396	88	18,181	22,488	+	
8.Tag	99	9,090	10,786	88	7,953	8,561	-	
9.Tag	122	14,753	13,609	90	12,222	21,080	-	
10.Tag	93	22,580	22,358	88	5,681	6,700	++	
11.Tag	112	16,964	25,280	89	12,359	17,260	-	
MW	538	18,401	20,925	443	11,286	17,027	++	

Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab.43
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamtano- malien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz
7 t	27	92,592	12,765	516	26,355	19,967	++
7 n	31	70,966	18,389	"	"	"	++
8 t	32	62,500	30,055	"	"	"	++
8 n	45	68,888	21,929	"	"	"	++
9 t	43	20,930	19,561	"	"	"	-
9 n	38	21,051	14,559	"	"	"	-
10 t	33	24,240	15,125	"	"	"	-
10 n	43	16,279	12,629	"	"	"	+
11 t	45	35,555	23,113	"	"	"	+
11 n	48	14,579	22,253	"	"	"	++

Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)			Tab.44
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz
7.Tag	58	81,033	19,255	516	26,355	19,967	++
8.Tag	77	66,233	25,631	"	"	"	++
9.Tag	81	20,986	17,291	"	"	"	+
10.Tag	76	19,736	14,237	"	"	"	+
11.Tag	93	24,729	24,891	"	"	"	-
MW	385	32,739	32,273	"	"	"	++

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.45
Behandlungstag	Impl.-stellen	Gesamt-anomalien in %	Standardabweichung	Impl.-stellen	Gesamt-anomalien in %	Standardabweichung	Signifikanz	
7 t	49	85,715	10,080	516	26,355	19,967	++	
7 n	54	75,927	4,403	"	"	"	++	
8 t	48	58,333	27,802	"	"	"	++	
8 n	50	61,999	16,737	"	"	"	++	
9 t	33	72,726	17,982	"	"	"	++	
9 n	44	49,998	23,833	"	"	"	++	
10 t	53	52,829	18,613	"	"	"	++	
10 n	47	59,574	35,844	"	"	"	++	
11 t	28	67,858	18,822	"	"	"	++	
11 n	34	64,707	22,385	"	"	"	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung				Stamm: Wistar Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.46
Behandlungstag	Impl.-stellen	Gesamt-anomalien in %	Standardabweichung	Impl.-stellen	Gesamt-anomalien in %	Standardabweichung	Signifikanz	
7.Tag	103	80,583	9,060	516	26,355	19,967	++	
8.Tag	98	60,204	22,789	"	"	"	++	
9.Tag	77	59,738	24,202	"	"	"	++	
10.Tag	100	55,999	28,114	"	"	"	++	
11.Tag	62	66,130	20,746	"	"	"	++	
MW	440	64,772	23,641	"	"	"	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.47
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7 t	49	85,715	10,080	27	92,592	12,765	+	
7 n	54	75,927	4,403	31	70,966	18,389	-	
8 t	48	58,333	27,802	32	62,500	30,055	-	
8 n	50	61,999	16,737	45	68,888	21,929	-	
9 t	33	72,726	17,982	43	20,930	19,561	++	
9 n	44	49,998	23,833	38	21,051	14,559	++	
10 t	53	52,829	18,613	33	24,240	15,125	++	
10 n	47	59,574	35,844	43	16,279	12,629	++	
11 t	28	67,858	18,822	45	35,555	23,113	++	
11 n	34	64,707	22,385	48	14,579	22,253	++	

		Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Tab.48
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7.Tag	103	80,583	9,060	58	81,033	19,255	-	
8.Tag	98	60,204	22,789	77	66,233	25,631	-	
9.Tag	77	59,738	24,202	81	20,986	17,291	++	
10.Tag	100	55,999	28,114	76	19,736	14,237	++	
11.Tag	62	66,130	20,746	93	24,729	24,891	++	
MW	440	64,772	23,641	385	32,739	32,273	++	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.49	
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz
7 t	49	20,408	24,045	319	12,224	15,564	+
7 n	44	24,997	14,173	"	"	"	++
8 t	45	13,331	9,964	"	"	"	-
8 n	53	24,529	14,573	"	"	"	++
9 t	53	16,982	24,298	"	"	"	-
9 n	40	12,498	11,531	"	"	"	-
10 t	47	4,254	7,781	"	"	"	++
10 n	42	9,523	6,874	"	"	"	-
11 t	47	12,766	21,382	"	"	"	-
11 n	47	34,041	25,383	"	"	"	++

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.50	
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz
7.Tag	93	22,579	20,021	319	12,224	15,564	++
8.Tag	98	19,387	13,797	"	"	"	++
9.Tag	93	15,053	19,876	"	"	"	-
10.Tag	89	6,741	7,788	"	"	"	+
11.Tag	94	23,403	25,675	"	"	"	++
MW	467	17,558	19,390	"	"	"	++

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.51
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7 t	60	36,666	27,454	319	12,224	15,564	++	
7 n	58	43,101	40,204	"	"	"	++	
8 t	59	10,169	13,649	"	"	"	-	
8 n	44	15,907	9,505	"	"	"	-	
9 t	68	23,527	26,244	"	"	"	++	
9 n	58	22,412	17,615	"	"	"	++	
10 t	48	33,333	16,986	"	"	"	++	
10 n	54	35,183	30,611	"	"	"	++	
11 t	60	23,332	29,854	"	"	"	++	
11 n	55	21,818	28,006	"	"	"	++	

		Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung				Stamm: Sprague-Dawley Kontrollgruppe (unbehandelte Tiere)		Tab.52
Behand- lungstag	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz	
7.Tag	118	39,829	34,322	319	12,224	15,564	++	
8.Tag	103	12,620	12,335	"	"	"	-	
9.Tag	126	23,014	22,604	"	"	"	++	
10.Tag	102	34,313	25,036	"	"	"	++	
11.Tag	115	22,608	28,868	"	"	"	++	
MW	564	26,594	27,502	"	"	"	++	

Behandlungstag	Impl.-stellen	Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		Impl.-stellen	Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Signi- fikanz
		Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung		Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	
7 t	60	36,666	27,454	49	20,408	24,045	+
7 n	58	43,101	40,204	44	24,997	14,173	+
8 t	59	10,169	13,649	45	13,331	9,964	-
8 n	44	15,907	9,505	53	24,529	14,573	++
9 t	68	23,527	26,244	53	16,982	24,298	-
9 n	58	22,412	17,615	40	12,498	11,531	+
10 t	48	33,333	16,986	47	4,254	7,781	++
10 n	54	35,183	30,611	42	9,523	6,874	++
11 t	60	23,332	29,854	47	12,766	21,382	+
11 n	55	21,818	28,006	47	34,041	25,383	+

Behandlungstag	Impl.-stellen	Stamm:Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		Impl.-stellen	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl-Lö- sung		Signi- fikanz
		Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung		Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	
7.Tag	118	39,829	34,322	93	22,579	20,021	++
8.Tag	103	12,620	12,335	98	19,387	13,797	++
9.Tag	126	23,014	22,604	93	15,053	19,876	+
10.Tag	102	34,313	25,036	89	6,741	7,788	++
11.Tag	115	22,608	28,868	94	23,403	25,675	-
MW	564	26,594	27,502	467	17,558	19,390	++

um 12 Uhr	Stamm: Wistar Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		um 20 Uhr			Tab.55
Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standard- abweichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz
211	66,824	23,058	229	62,882	24,059	-
um 12 Uhr	Stamm: Wistar Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		um 20 Uhr			Tab.56
Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standard- abweichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standard- abweich.	Signi- fikanz
180	43,333	32,813	205	36,583	31,535	+

um 12 Uhr	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 40 mg/ kg Thiopental in 10 ml/kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		um 20 Uhr			Tab.57
Impl.- Stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Signi- fikanz
285	25,084	25,578	279	28,251	29,426	-
um 12 Uhr	Stamm: Sprague-Dawley Behandlung mit 10 ml/ kg 0,9%-iger NaCl- Lösung		um 20 Uhr			Tab.58
Impl.- Stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- weichung	Impl.- stellen	Gesamt- anomalien in %	Standardab- abweichung	Signi- fikanz
241	13,692	19,754	226	21,680	18,150	++

LITERATURANGABEN

- (1) WILSON, J.G.: Experimental Studies on Congenital Malformations
J. Chron. Dis. 10, 111 (1959)
- (2) PERSAUD, T.V.N.: Medikamente während der Schwangerschaft
Sonderdruck: Wi.Fo. 15, 390-392 (1965)
- (3) KULLANDER, S. und KÄLLEN, B.: Pharmaka und Frauen im gebärfähigen Alter
Teratogenesis, 531-584, Basel, Stuttgart (1963)
- (4) ANDERSEN, N.B.: The Effect of CNS Depressants on Mitosis
Acta anaesth. scand., Suppl. XXII (1956)
- (5) PERSAUD, T.V.N. und HENDERSON, W.M.: The Teratogenicity of Barbitol-Sodium in Mice
Wi.Fo. 19, 1309-1310 (1969)
- (6) PERSAUD, T.V.N.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der teratogenen Wirkung von Barbituraten
Acta biol. med. german. 14, 89-90 (1965)
- (7) GOTTSCHIEWSKI, G.H.M.: Können Tierversuche zur Lösung der Frage nach der teratogenen Wirkung von Medikamenten auf den menschlichen Embryo beitragen?
Arzneimittelforsch. 15, 97-104 (1965)
- (8) BROCK, N. und v. KREYBIG, Th.: Experimenteller Beitrag zur Prüfung teratogener Wirkungen von Arzneimitteln an der Labormaus
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 249, 117-145 (1964)
- (9) HAGEN, E.O.: Drugs and Congenital Anomalies
Lancet 1963 I, 501

- (10) WEIHE, W.H.: Kleinklima, Klima und Wetter in der Versuchstierhaltung
Zschr.Versuchstierk. 7, 116-127(1965)
- (11) THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung
Stuttgart (1965), S. 131 ff.
- (12) THER, L.: Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung
Stuttgart (1965), S. 164 ff.
- (13) CRARY, D.D.: Modified Benzylalcohol Clearing of Alizarin Specimes without Lost of Flexibility
Stain Technology, 37, 124(1962)
- (14) Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 6. Aufl., Geigy AG, Basel (1960)
- (15) LORKE, D.: Embryotoxische Wirkungen an der Ratte
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u. Pharmak. 250, 360-382(1965)
- (16) LORKE, D.: Zur Methodik der Untersuchungen embryotoxischer Wirkungen an der Ratte
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u. Pharmak. 246, 147-151(1963)
- (17) BROCK, N. und v.KREYBIG, Th.: Teratogenese als pharmakologisch toxikologisches Problem
Arzneimittelforsch.(Drug Research) 14, 655-664(1964)
- (18) BASFORD, A.B. und FINK, B.R.: The Teratogenicity of Halothane in the Rat
Anaesthesiology 29, 1167-1173(1968)
- (19) v.KREYBIG, Th.: Die teratogene Wirkung von Cyclophosphamid während der embryonalen Entwicklungsphase der Ratte
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u. Pharmak. 252, 173-195(1965)

- (20) v.KREYBIG, Th.: Zur Wirkung von Teratogenen auf frühe Stadien der vorgeburtlichen Entwicklung der Ratte
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u. Pharmak. 252, 196-204 (1965)
- (21) RADIL-WEISS, T. und STIBLOVA, V.: Influence of Thiopental on Sleep Cycles in Rats
Psychopharmacologia 11, 56-64 (1967)
- (22) SCHWIETZER: Das fehlerhafte Versuchstier
Pharm.Ind. 32, 12 (1970)
- (23) v.KREYBIG, Th.: Kritische Phasen der Embryonalentwicklung bei der Ratte in ihrer Bedeutung für die Prüfung teratogener Wirkungen
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u. Pharmak. 247, 364 (1964)
- (24) THALHAMMER, O.: Grundlagen embryonaler Pathologie
Wiener klin.Wschr. 76, 1-4 (1964)
- (25) BARRETT, A.M.: The Effect of Housing Conditions and Simple Experimental Procedures upon the Corticosterone Level in the Plasma of Rats
J.endocrin. 26, 97 (1963)
- (26) BORRELL, S. und ESTEVES, C.: Effect of Adrenocorticotrophic Hormone and Saline on the Ascorbic Acid Concentration of Cat and Rat Tissues and on the Adrenal Weight
Zschr.Versuchstierk. 9, 124-130 (1967)
- (27) STREAN, L.P.: Stress as an Etiologic Factor in the Development of Cleft Palate
Plast.reconstr.surg. 18, 1 (1956)
- (28) KRÜCK, F.: Streßbedingte humorale Reaktionen
Postoperative Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, 3-20, Stuttgart-New York (1968)
- (29) HOTTINGER, A.: Risiken therapeutischer Maßnahmen für die Frucht
Schweiz.med.Wschr. 93, 201 (1963)

- (30) PETERS,S. und STRASSBURG,M.: Streß als teratogener Faktor
Arzneimittelforsch.19,1106(1969)
- (31) KLEISS,E.: Probleme der Teratogenese
Dtsch.med.Wschr.92,1507-1515(1967)
- (32) REMMER,H.: Die Wirkungsweise von Hexobarbital und Thiopental in der Kurznarkose
Der Anaesthesist 7,97-100(1958)
- (33) HÜGIN,W. und EGER,W.: Ballistographische Untersuchungen zur Frage der Widerstandsänderungen im peripheren Kreislauf durch Thiopental- oder Cyclopropannarkose
Der Anaesthesist 10,46(1961)
- (34) SECHER,O.: Physical und Chemical Data on Anaesthetics
Acta anaesth.scand.,Suppl.XLII(1971)
- (35) PFLÜGER,H.: Respiratorische Veränderungen bei intravenöser Narkose
Der Anaesthesist 9,56-58(1960)
- (36) DEGENHARDT,K.H.: Durch Sauerstoffmangel induzierte Fehlbildungen der Axialgradienten bei Kaninchen
Zschr.Naturforsch.9b,530-536(1954)
- (37) DEGENHARDT,K.H.: Mißbildungskorrelationen durch Sauerstoffmangel im Tierexperiment
Naturwissensch.43,525-526(1956)
- (38) INGALLS,T.H. et al: Experimental Production of Congenital Anomalies
New Eng.J.of Med.247,758-768(1952)
- (39) INGALLS,T.H. et al: Principles Governing the Genesis of Congenital Malformations Induced in Mice by Hypoxia
New Eng.J.of Med.257,1121-1127(1957)

- (40) WERTHEMANN, A. und REINIGER, M.: Über Augenentwicklungsstörungen bei Rattenembryonen durch Sauerstoffmangel in der Frühschwangerschaft
Acta anat. 11, 329-347 (1950/51)
- (41) RÜBSAAMEN, H.: Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie
Naturwissensch. 42, 319 (1955)
- (42) BÜCHNER, F.: Die angeborenen Mißbildungen des Menschen in der Sicht der modernen Pathologie
Dtsch. med. Wschr. 81, 1341 (1956)
- (43) BOLLMANN, J. L. et al: Tissue Distribution with Time after Single Intravenous Administration of Pentothal-Sodium
Anaesthesiology 11, 1 (1950)
- (44) FREY, H.-H. et al: Konzentration eines Thiobarbiturats im Serum während der ersten 24 h nach i.v. verabreichten Narkosen
Arzneimittelforsch. 11, 1010 (1961)
- (45) DOENICKE, A.: Wissenswertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher Narkotika
Anaesth. Praxis 5, 17-21 (1970)
- (46) DOENICKE, A.: General Pharmacology of Barbiturates
Acta anaesth. scand. Suppl. XVII, 11-16 (1965)
- (47) FREY, H.-H. und DOENICKE, A.: Quantitative Bedeutung der Desulfurierung im Stoffwechsel von Thiobarbituraten
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 241, 514 (1961)
- (48) DOENICKE, A.: private Mitteilung

- (49) HOLZBAUER, M. und VOGT, M.: The Release of Corticotrophin during Severe Stress in the Rat Treated with Pentobarbital and Morphine
Acta endocrinol. 29, 231 (1958)
- (50) SETÄLÄ, K. et al: Das Schlafmittel Natrium-Pentobarbital: Ein rasch wirkendes Mitosegift im Mäuseversuch
Naturwissensch. 50, 45 (1963)

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich für
die Überlassung des Themas und die Unter-
stützung während der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 31. Oktober 1947 wurde ich als Sohn des Dr. med. Georg W a l t e r, Facharzt für Chirurgie, und seiner Ehefrau Anna, geb. Hamper, in Lauingen/Donau geboren. Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Lauingen und anschließend den Humanistischen Zweig des Johann Michael Sailer-Gymnasiums in Dillingen/Donau, wo ich 1967 das Abitur ablegte. Im selben Jahr begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilian-Universität in München. 1970 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Während meines Studiums widmete ich mich dem Corpsstudentischen Brauchtum. Im Juni 1973 vollendete ich die ärztliche Prüfung.

